

## Modulação da secreção do hormônio de crescimento pela (*por la*) ghrelina e secretagogos do hormônio de crescimento

### *Modulation of growth hormone secretion through the action of growth hormone secretagogues and ghrelin*

Ana-Maria J. Lengyel, Columnista Experta de SIIC  
Professora Associada da Disciplina de Endocrinologia Escola Paulista de Medicina/Universidade Federal de São Paulo, San Pablo, Brasil

Larissa Bianca Paiva Cunha de Sá, Pós graduanda, Universidade Federal de São Paulo, San Pablo, Brasil

#### Abstract

*Growth hormone-releasing hormone and somatostatin modulate growth hormone secretion. A third mechanism has been discovered in the last decade, involving the action of growth hormone secretagogues. Ghrelin is a new acylated peptide mainly produced by the stomach, but also synthesized in the hypothalamus. This compound increases both growth hormone release and food intake. The relative roles of hypothalamic and circulating ghrelin on growth hormone secretion are still unknown. Endogenous ghrelin might amplify the basic pattern of growth hormone secretion, optimizing somatotroph responsiveness to growth hormone-releasing hormone. This peptide activates multiple interdependent intracellular pathways at the somatotroph, involving protein kinase C, protein kinase A and extracellular calcium systems. However, as ghrelin induces a greater release of growth hormone in vivo, its main site of action is the hypothalamus. In the current paper we review the available data on the discovery of this peptide, the mechanisms of action and possible physiological roles of growth hormone secretagogues and ghrelin on growth hormone secretion, and, finally, the regulation of growth hormone release in man after intravenous administration of these peptides.*

**Key words:** ghrelin, growth hormone, secretagogues

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

#### Resumo

A secreção de hormônio de crescimento é modulada pelo hormônio liberador de hormônio de crescimento e pela somatostatina. Na última década foi descoberto um terceiro mecanismo de controle, envolvendo os secretagogos de hormônio de crescimento. A ghrelina é um peptídeo acilado, descoberto recentemente, que é produzido no estômago, porém (*sin embargo*) também é sintetizado no hipotálamo. Este peptídeo é capaz de liberar hormônio de crescimento, além de aumentar a ingestão alimentar. A ghrelina endógena parece amplificar o padrão (*patrón*) básico de secreção de hormônio de crescimento, ampliando a resposta do somatotrófo ao hormônio liberador de hormônio de crescimento. Este peptídeo estimula múltiplas (*múltiples*) vias intracelulares interdependentes no somatotrófo, envolvendo (*involucrando*) a proteína quinase C, proteína quinase A, e sistemas moduladores de cálcio extracelular. Entretanto, como a liberação de GH induzida pela ghrelina in vivo é mais acentuada que in vitro, seu local de atuação (*actuación*) predominante é no hipotálamo. No presente trabalho apresentamos uma revisão sobre a descoberta (*descubrimiento*) da ghrelina, os dados existentes sobre os mecanismos de ação e possível papel fisiológico dos secretagogos de hormônio de crescimento e da ghrelina na secreção de hormônio de crescimento e, finalmente, os efeitos da administração endovenosa destes peptídeos sobre a secreção de hormônio de crescimento no homem.

**Palabras clave:** ghrelina, GH, secretagogos do hormônio de crescimento

#### Introdução

Antes da identificação do hormônio liberador do hormônio de crescimento (GHRH), Bowers e cols.<sup>1</sup> descobriram (*encontraron*) um novo grupo de substâncias sintéticas com capacidade de liberar o hormônio de crescimento (GH).<sup>2</sup> Estes compostos foram desenvolvidos a partir da molécula de met-enkefalina e eram capazes de liberar GH, porém de forma pouco eficaz. Modificações químicas posteriores levaram ao desenvolvimento de substâncias mais potentes, como o GHRP-6, GHRP-2, hexarelina e MK-0677.<sup>2</sup> Na última década vários estudos foram realizados com estes secretagogos de GH (GHS), especialmente com GHRP-6, e os dados obtidos sugeriram (*obtenidos sugirieron*) um possível papel destes compostos

na modulação da secreção de GH.<sup>3</sup> Foi demonstrado que os GHS liberam GH por mecanismos diferentes daqueles ativados pelo GHRH. Além disso (*Además*), eles agem (*actúan*) através de receptores diferentes daqueles do GHRH, somatostatina ou peptídeos opióides. Em 1996, Howard e cols.<sup>4</sup> clonaram o receptor de GHS (GHS-R), que se localiza principalmente na hipófise anterior e no hipotálamo. Em 1999, Kojima e cols.<sup>5</sup> descobriram, no estômago, o ligante (*ligando*) endógeno deste receptor órfão, e este novo hormônio foi chamado (*llamado*) de ghrelina. A ghrelina é encontrada em pequenas quantidades no hipotálamo e induz a liberação de GH de modo muito potente.<sup>5,6</sup> Este hormônio é um novo membro da família de peptídeos cérebro-intestinais, e também está envolvido no controle do apetite, um efeito aparentemente independente da liberação de GH.<sup>7,8</sup> Outras possíveis ações (*acciones*) da ghrelina estão sendo atualmente investigadas. A descoberta da ghrelina é um excelente exemplo de farmacologia reversa (*inversa*), no qual um hormônio foi isolado (*aislado*) a partir da síntese química de compostos

Recepción: 10/3/2008 - Aprobación: 4/9/2008  
Primera edición, www.siicsalud.com: 1/11/2008  
Enviar correspondencia a: Ana-Maria J. Lengyel, Escola Paulista de Medicina/ Universidade Federal de São Paulo, 04039-002, São Paulo, Brasil  
amlengyel@rocketmail.com

como os GHS, que então levou a descoberta do receptor órfão endógeno, e finalmente ao isolamento de seu ligante natural.

### Receptor dos secretagogos do hormônio de crescimento

Em 1996, Howard e cols.<sup>4</sup> clonaram o GHS-R, que pertence à família de receptores acoplados à proteína G, com 7 domínios transmembrana e 3 alças intra e extracelulares. Existem 2 subtipos de receptores, o GHS-R1a, que é ativo, e GHS-R1b, uma isoforma menor, que aparentemente não tem atividade biológica.<sup>4</sup> A existência de outros subtipos é bastante provável. O GHS-R1a humano tem 366 aminoácidos e é altamente conservado na evolução. Este receptor está presente na hipófise anterior e no hipotálamo, e em outras áreas do cérebro, tais como hipocampo e substância negra. Devido a sua localização, tem sido sugerido que o GHS-R possa (*pueda*) modular ritmos biológicos, humor, memória, aprendizado (*aprendizaje*) e apetite.<sup>2</sup> Na hipófise, o GHS-R foi encontrado exclusivamente nos somatotrófos, através de imunohistoquímica.<sup>2</sup> Em camundongos (*ratones*) *knockout* para o GHS-R1a, a ghrelina não é capaz de aumentar a liberação de GH ou a ingestão (*ingestión*) alimentar, o que indica que este tipo de receptor está envolvido em ambas as ações da ghrelina.<sup>9</sup> O GHS-R1a está presente em outros tecidos (*tejidos*), tais como pâncreas, coração, adrenal e tireóide. O GHS-R1b tem uma distribuição ampla no tecido periférico, mas a sua função ainda é desconhecida.<sup>10</sup>

### Ghrelina

Em 1999 Kojima e cols. isolaram, de extratos de estômago, um peptídeo de 28 aminoácidos que possuía (*poseía*) uma modificação (ácido n-octanoil, um ácido graxo) no 3º resíduo, que é uma serina.<sup>5</sup> Este composto hidrofóbico, que é o primeiro peptídeo bioativo natural modificado por um ácido acil, foi chamado de ghrelina. A ghrelina e os GHS, tais como o GHRP-6, não têm similaridade estrutural. O resíduo n-octanoil é essencial para algumas de suas atividades biológicas, incluindo a liberação de GH e a estimulação do apetite. Fragmentos menores, com os primeiros 4 a 5 resíduos, com a serina acilada intacta, são também capazes de ativar a transdução (*transducción*) de sinal de GHS R1a *in vitro*.<sup>7</sup> A principal forma circulante, a ghrelina não acilada, pode ter ações não endócrinas.<sup>5</sup> Ela é secretada principalmente no estômago e seus níveis são reduzidos em 80% após gastrectomia ou *bypass* gástrico em humanos.<sup>11</sup> A ghrelina acilada atravessa a barreira hemato-encefálica, e este transporte ocorre em ambas as direções.<sup>12</sup> O gene que codifica a ghrelina está localizado no cromossomo 3 em homens.<sup>5</sup> Este gene codifica um precursor de 117 aminoácidos, com uma homologia de 82% entre as espécies.<sup>5</sup> No estômago, as 2 isoformas de RNAm de prepro-ghrelina são produzidas pelo mesmo gene por *splicing* alternativo. Um codifica o precursor da des - Gln 14 ghrelina, que não tem a glutamina na posição 14.<sup>5</sup> Este peptídeo tem 27 aminoácidos e é biologicamente ativo, mas está presente em pequenas quantidades. A ghrelina está localizada na camada (*tapa*) submucosa no fundo do estômago, nas células oxínticas endócrinas (X/A) que estão perto (*cerca*) dos capilares e não em contato com o lúmen. Este hormônio também é encontrado, em concentrações menores, no trato (*tracto*) gastrointestinal.<sup>7</sup> Tanto a ghrelina como seu RNAm estão presentes no núcleo arqueado do hipotálamo e na

hipófise.<sup>5,10</sup> Na hipófise a ghrelina poderia agir (*actuar*) de modo autócrino ou parácrino. A ghrelina é capaz de modular a transcrição de Pit1, e é expressa (*se expresa*) nos lactotrófos, somatotrófos e tireotrófos, células que são dependentes da expressão do gene Pit1 para diferenciação.<sup>8</sup> Nos tecidos periféricos, a ghrelina tem uma distribuição ampla (*amplia*), e é encontrada no rim (*riñon*), placenta, pulmão, ovário e testículos, mas seu papel nestes tecidos ainda não foi descoberto.<sup>10</sup> A distribuição do receptor biologicamente ativo (GHS R1a) não é a mesma que do peptídeo, portanto é provável que existam outros subtipos de receptor.<sup>10</sup> Quantidades consideráveis de ghrelina estão presentes no sangue (*sangre*) e este peptídeo tem várias ações além da regulação do GH.<sup>7,8</sup> A ghrelina aumenta a ingestão alimentar pela ativação dos neurônios NPY/AGRP (proteína relacionada ao agouti) no hipotálamo, efeito oposto ao da leptina.<sup>7,8</sup> A ghrelina promove um aumento da liberação de GH em animais e em homens, e também induz (*induce*) a secreção de prolactina, ACTH, cortisol e aldosterona *in vivo*.<sup>5,6,13,14</sup> Este hormônio causa um aumento discreto da glicemia e redução dos níveis circulantes de insulina.<sup>14</sup> A descoberta da ghrelina reforça o conceito (*concepto*) de existir uma terceira via de regulação da secreção de GH, porém cujo (*cuyo*) papel fisiológico ainda (*aún*) permanece indeterminado.<sup>2,3,7,8</sup>

### Mecanismo de ação e papel fisiológico da ghrelina e dos GHS na liberação de GH

Os GHS e a ghrelina agem (*actúan*) tanto no hipotálamo como na hipófise para modular a secreção de GH.<sup>3,7,8</sup> Estes peptídeos são capazes de ativar diretamente os GHS-R nas células hipofisárias *in vitro*.<sup>5</sup> Quando o GHRH é associado aos GHS ou à ghrelina *in vitro*, uma resposta aditiva (*respuesta aditiva*) é observada na maioria dos estudos. Entretanto, quando estes peptídeos são administrados junto com o GHRH *in vivo*, é observado um efeito sinérgico na liberação de GH, o que indica mecanismos de ação diferentes dos GHS e do GHRH, e sugere que o principal sítio de ação dos GHS seja no hipotálamo.<sup>6,14-16</sup> Além disso, na desconexão hipotalâmica - hipofisária há (*hay*) uma diminuição acentuada da liberação de GH após GHRP-6 ou ghrelina, tanto em animais como em homens.<sup>17,18</sup> Foi demonstrado que é necessário um sistema GHRH intacto para que estas ações possam ocorrer. A administração de anticorpos contra o GHRH diminui a pulsatilidade do GH e a resposta do GH à ghrelina e aos GHS em ratos (*ratas*).<sup>19</sup> A liberação de GH induzida por GHS é também inibida por um antagonista do GHRH.<sup>20</sup> No camundongo *lit/lit*,

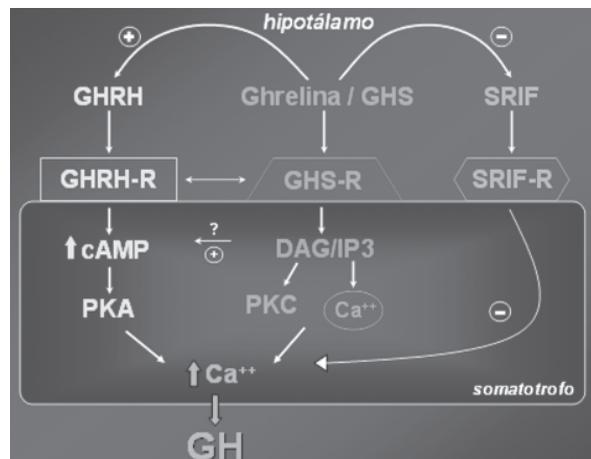


Figura 1. Modelo esquemático das possíveis interações entre GHRH, ghrelina/GHS e SRIF na hipófise e no hipotálamo (referência 60, com permissão).

que tem uma mutação no receptor de GHRH, os GHS não aumentam a liberação de GH, mas há um aumento da expressão de *c-fos* hipotalâmico, que é um marcador de atividade neuronal.<sup>21</sup> A resposta do GH ao GHS está diminuída em humanos com mutação no receptor de GHRH, mas os efeitos liberadores de ACTH e prolactina estão preservados, sugerindo que estes últimos são mediados pelo hipotálamo.<sup>22</sup> O núcleo arqueado é o alvo (*blanco*) principal da ação da ghrelina, onde ela é capaz de se ligar (*unirse*) e ativar o GHS-R. Foi demonstrado que os GHS e a ghrelina agem centralmente, aumentando a atividade elétrica e a expressão de *c-fos* em uma subpopulação de células no núcleo arqueado, algumas das quais são neurônios produtores de GHRH.<sup>21</sup> Além disso, 1/4 destes neurônios expressam o GHS-R, sugerindo um efeito direto do GHS nestas células<sup>19</sup> (Figura 1). A ghrelina também promove a liberação de GHRH de tecido hipotalâmico *in vitro*, mas isto (*esto*) não é observado com os GHS.<sup>23,24</sup> Contudo (*sin embargo*), os GHS aumentam a liberação de GHRH no sistema porta hipofisário de ovelhas (*ovejas*).<sup>25</sup> Os GHS e a ghrelina não alteram a secreção de somatostatina hipotalâmica na maioria dos estudos *in vivo* e *in vitro*.<sup>23-25</sup> Entretanto, os GHS agem como antagonistas funcionais da somatostatina. Eles causam despolarização (*despolarización*) do somatotrófo e aumentam o número de células secretoras de GH, enquanto que a somatostatina tem efeito contrário.<sup>26</sup>

Foi proposto um modelo de ação dos GHS/ghrelina, o qual envolve: 1) antagonismo funcional da somatostatina; 2) ativação dos neurônios produtores de GHRH no núcleo arqueado, levando (*lleando*) a um aumento da liberação de GHRH; 3) amplificação do efeito do GHRH no somatotrófo.<sup>2</sup> Na hipótese, os GHS/ghrelina e o GHRH se ligam a receptores diferentes, e há evidência de *cross-talk* entre os dois receptores.<sup>7</sup> Estes peptídeos também ativam diferentes vias de transdução intracelular a nível somatotrófico. O GHRH estimula o AMPc intracelular e mecanismos dependentes da proteína quinase A, enquanto que o GHRP-6 ativa a proteína quinase C, via inositol trifosfato, com um aumento nas concentrações de cálcio intracelular.<sup>2,4</sup> Foi demonstrado, em suínos e babuínos, que a ghrelina é capaz de estimular múltiplas vias intracelulares independentes, na hipótese, envolvendo proteína quinase A, C e sistemas de cálcio extracelular, com um efeito mais amplo (*amplio*) que a maioria dos GHS.<sup>27,28</sup>

O papel da ghrelina circulante na secreção de GH é bastante controverso (*controvertido*). No rato, a secreção de ghrelina ocorre de modo pulsátil, sem correlação com pulsos de GH, mas em associação com ciclos de alimentação e sono (*sueño*).<sup>29</sup> Também em ratos, os níveis de ghrelina circulante não se alteravam com variações dos níveis de GH.<sup>30</sup> A imunoneutralização da ghrelina não modifica a pulsatilidade de GH, enquanto (*mientras*) que anticorpos anti-GHRH bloqueiam completamente a liberação pulsátil de GH endógeno.<sup>31</sup> Em humanos, a administração de um antagonista do GHRH inibe acidentalmente a secreção de GH nas 24 horas, mas não afeta (*afecta*) os níveis circulantes de ghrelina.<sup>32</sup> Entretanto, em ratos, a administração intracerebroventricular ou periférica de antagonistas do GHS-R1a diminui a secreção espontânea de GH, com redução da amplitude dos pulsos e dos níveis médios de GH.<sup>33-35</sup> Uma mutação missense no GHS-R, que prejudica gravemente a ligação da ghrelina, foi associada a um caso de baixa estatura familiar.<sup>36</sup> Em voluntários saudáveis (*sanos*) foi mostrado que a ghrelina circulante está relacionada aos pulsos de GH, sugerindo

que ela participa da modulação da secreção pulsátil de GH ou que os dois hormônios são regulados em paralelo.<sup>37</sup> Existem dados sugerindo que a ghrelina endógena poderia amplificar o padrão básico de secreção de GH,<sup>33-35</sup> através da otimização da responsividade do somatotrófo ao GHRH.<sup>38</sup> Entretanto, estudos com animais *knockout* para a ghrelina não mostraram um efeito importante na regulação da secreção de GH.<sup>39</sup> Ao contrário do previsto, estes animais não eram anões anoréticos (*enanos anoréticos*). Entretanto, níveis diminuídos de GH e IGF-I foram observados em modelos transgênicos com expressão reduzida do RNAm do GHS-R no núcleo arqueado.<sup>40</sup> Também, camundongos *knockout* para GHS-R apresentavam baixo peso e diminuição dos níveis de IGF-I.<sup>41</sup> É possível que os efeitos da ghrelina na secreção de GH possam se tornar (*volverse*) relevantes durante estados de balanço (*balance*) energético negativo.<sup>30</sup> Entretanto, estudos adicionais são necessários para elucidar (*dilucidar*) o papel fisiológico da ghrelina/GHS na secreção de GH.

### Regulação da secreção de GH pelo GHRP-6 e pela ghrelina em humanos

O GHRP-6 e a ghrelina aumentam a liberação de GH de modo dose dependente (*dependiente de la dosis*), *in vivo* e *in vitro*, em várias espécies, inclusive no homem.<sup>1,5,6,13,16</sup> A ghrelina é capaz de liberar GH *in vitro* de modo semelhante ao GHRH.<sup>5</sup> Entretanto, *in vivo*, a administração endovenosa de ghrelina, na dose de 1 µg/kg, aumenta a liberação de GH de modo potente e esta resposta é maior que a obtida (*lograda*) com o GHRH, a hexarelina e o GHRP-6.<sup>13,14,42</sup> Este efeito não é específico já (*ya*) que há um aumento de prolactina, ACTH, cortisol e aldosterona.<sup>14</sup> Após (*Luego*) a administração endovenosa deste peptídeo ocorre um aumento dos níveis circulantes de glicose, e também uma queda (*caída*) dos valores de insulina.<sup>14</sup> Quando a ghrelina ou o GHRP-6 são administrados em conjunto com o GHRH ocorre um efeito sinérgico, que é mais bem observado com baixas doses de ghrelina (0.08 µg/kg e 0.2 µg/kg).<sup>14,16</sup> A administração combinada de GHRP-6 e GHRH é atualmente um excelente teste (*prueba*) para o diagnóstico de deficiência de GH em adultos. Não existem diferenças na responsividade do GH ao GHRP-6 e à ghrelina quanto ao sexo, mas há uma diminuição da resposta relacionada à idade.<sup>3,15,43</sup> Indivíduos obesos têm diminuição da resposta do GH ao GHRP-6 e à ghrelina.<sup>44,45</sup> Há uma grande reprodutibilidade das respostas dos GHS em indivíduos normais estudados em ocasiões diferentes, diferente do observado para o GHRH. Hiperglicemia, ácidos graxos (*grasos*) livres e somatostatina diminuem a resposta de GH induzida por GHRP-6 e ghrelina.<sup>46,47</sup> A administração de arginina não foi capaz de alterar a responsividade do GH à ghrelina.<sup>48</sup> O efeito dos agonistas e antagonistas colinérgicos na liberação de GH induzida por ghrelina é controverso. A piridostigmina não modificou a resposta de GH à ghrelina e ao GHRP-6.<sup>15,49</sup> Entretanto, a atropina diminuiu esta resposta, mas a pirenzepina, um antagonista do receptor muscarínico, não alterou a liberação de GH após ghrelina.<sup>49</sup> Estes últimos compostos (*compuestos*) apenas diminuíram a resposta do GH ao GHRP-6, mas foram capazes de abolir completamente a resposta do GH ao GHRH.<sup>15</sup> A administração de glicocorticóides e de GH apenas diminuem (*disminuyen*) a resposta do GH aos GHS.<sup>50,51</sup> Em pacientes com doença (*enfermedad*) de Cushing existe uma redução da resposta do GH ao GHRP-6 e à ghrelina.<sup>52-55</sup> Nestes pacientes, a liberação de ACTH e de cortisol induzidas por ghrelina e

GHS está aumentada,<sup>54-56</sup> o que podría ser debido a una acción directa destes peptídeos nos GHS-R presentes no adenoma corticotrófico, ou, talvez, à ativação da arginina vasopressina hipotalâmica e, em menor grau (*grado*), do CRH.<sup>7</sup> A administração crônica de glicocorticóides não interfere com a liberação de GH induzida por GHRP-6.<sup>53</sup> Isto poderia indicar que o tempo de exposição ao hipercortisolismo determina a resposta do GH a estes peptídeos. Na insuficiência adrenal, a suspensão da terapia de reposição glicocorticóide por 72 horas não influencia a resposta do GH ao GHRP-6.<sup>57</sup> Estudos por nós (*nosotros*) realizados mostraram que no hipertireoidismo ocorre uma diminuição da resposta do GH ao GHRH, enquanto que a liberação do GH induzida por GHRP-6 está inalterada ou reduzida.<sup>58</sup> Nestes pacientes existe uma redução da resposta do GH à ghrelina.<sup>59,60</sup> Em pacientes com diabetes mellitus tipo 1, a resposta do GH ao GHRP-6 e à hexarelina é normal ou aumentada, demonstrando que a hiperglicemia é incapaz de diminuir a liberação de GH induzida por estes peptídeos, diferente de indivíduos normais.<sup>61</sup> Na anorexia nervosa, a liberação de GH induzida pela ghrelina está reduzida, o que é inesperado, pois estes pacientes têm altos níveis de GH e respostas aumentadas ao GHRH e aos GHS.<sup>62</sup>

A possibilidade dos GHS, especialmente os compostos ativos por via oral, poderem representar uma alternativa para o tratamento da deficiência de GH tem recebido atenção considerável. Entretanto, estas substâncias não tem efeito terapêutico superior ao tratamento com GH, apesar de serem consideradas (*que se consideran*) mais fisiológicas, já que induzem a liberação de GH endógeno de forma pulsátil.

## Conclusão

A ghrelina é um novo hormônio, secretado do estômago para a circulação. Entretanto, a ghrelina também é produzida no hipotálamo e em outros tecidos (*tejidos*), com efeitos endócrinos e parácrinos. A sua modificação acil é essencial para os seus efeitos biológicos, isto é, aumento da liberação de GH e da ingestão alimentar. A contribuição da ghrelina circulante e da ghrelina hipotalâmica na secreção de GH ainda não está totalmente estabelecida. Os dados disponíveis sugerem que a ghrelina poderia ter um papel fisiológico na secreção pulsátil de GH, mas estudos adicionais são necessários para elucidar seu mecanismo de modulação da liberação de GH.

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

- Bowers CY, Momany FA, Reynolds GA e col. On the in vitro and in vivo activity of a new synthetic hexapeptide that acts on the pituitary to specifically release growth hormone. *Endocrinology* 114:1537-1545, 1984.
- Smith RG, Van der Ploeg LHT, Howard AD e col. Peptidomimetic regulation of growth hormone secretion. *Endocr Rev* 18:621-645, 1997.
- Korbonits M, Grossman A. Growth hormone-releasing peptide and its analogues - novel stimuli to growth hormone release. *Trends Endocrinol Metab* 6:43-49, 1995.
- Howard AD, Feighner SD, Cully DF e col. A receptor in pituitary and hypothalamus that functions in growth hormone release. *Science* 273:947-977, 1996.
- Kojima M, Hosoda H, Date Y e col. Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature* 402:656-660, 1999.
- Arvat E, DiVito L, Broglio F e col. Preliminary evidence that ghrelin, the natural GH secretagogue (GHS)-receptor ligand, strongly stimulates GH secretion in humans. *J Endocrinol Invest* 23:493-495, 2000.
- Korbonits M, Goldstone A P, Gueorguiev M e col. Ghrelin - a hormone with multiple functions. *Front Neuroendocrinol* 25:27-68, 2004.
- Van der Lely AJ, Tschöp M, Heiman ML e col. Biological, physiological, pathophysiological, and pharmacological aspects of ghrelin. *Endocr Rev* 25:426-457, 2004.
- Sun Y, Wang P, Zheng H e col. Ghrelin stimulation of growth hormone release and appetite is mediated through the growth hormone secretagogue receptor. *Proc Natl Acad Sci USA* 101:4679-4684, 2004.
- Gnanapavan S, Kola B, Bustin SA e col. The tissue distribution of the mRNA of ghrelin and subtypes of its receptor, GHS-R, in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 87:2988-2991, 2002.
- Cummings DE, Weigle DS, Frayo RS e col. Plasma ghrelin levels after diet-induced weight loss or gastric bypass surgery. *N Engl J Med* 346:1623-1630, 2002.
- Banks WA, Tschöp M, Robinson SM e col. Extent

- and direction of ghrelin transport across the blood-brain barrier is determined by its unique primary structure. *J Pharmacol Exp Ther* 302:822-827, 2002.
- Takaya K, Ariyasu H, Kanamoto N e col. Ghrelin strongly stimulates growth hormone release in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 85:4908-4911, 2000.
- Arvat E, Maccario M, DiVito L e col. Endocrine activities of ghrelin, a natural growth hormone secretagogue (GHS), in humans: comparison and interactions with hexarelin, a nonnatural peptidyl GHS, and GH-releasing hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 86:1169-1174, 2001.
- Peñalva A, Carballo A, Pombo M e col. Effect of growth hormone (GH)-releasing hormone (GHRH), atropine, pyridostigmine, or hypoglycemia on GHRP-6-induced GH secretion in man. *J Clin Endocrinol Metab* 76:168-171, 1993.
- Hataya Y, Akamizu T, Takaya K e col. A low dose of ghrelin stimulates growth hormone (GH) release synergistically with GH-releasing hormone in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 86:4552-4555, 2001.
- Popovic V, Damjanovic S, Micic D e col. Blocked growth hormone-releasing peptide (GHRP-6)-induced GH secretion and absence of the synergic action of GHRP-6 plus GH-releasing hormone in patients with hypothalamopituitary disconnection: evidence that GHRP-6 main action is exerted at the hypothalamic level. *J Clin Endocrinol Metab* 80:942-947, 1995.
- Popovic V, Miljic D, Micic D e col. Ghrelin main action on the regulation of growth hormone release is exerted at hypothalamic level. *J Clin Endocrinol Metab* 88:3450-3453, 2003.
- Tannenbaum GS, Bowers CY. Interactions of growth hormone secretagogues and growth hormone-releasing hormone/ somatostatin. *Endocrine* 14:21-27, 2001.
- Pandya N, Mott-Friberg R, Bowers CY e col. Growth hormone (GH)-releasing peptide-6 requires endogenous hypothalamic GH-releasing hormone for maximal GH stimulation. *J Clin Endocrinol Metab* 83:1186-1189, 1988.
- Dickson SL, Doutrelant -Viltart O, Leng G. GH-deficient dw/dw rats and lit/lit mice show increased

- Fos expression in the hypothalamic arcuate nucleus following systemic injection of GH-releasing peptide-6. *J Endocrinol* 146:519-526, 1995.
- Maheshwari H, Rahim A, Shalet SM e col. Selective lack of growth hormone (GH) response to the GH-releasing peptide hexarelin in patients with GH-releasing hormone receptor deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 84:956-959, 1999.
- Wren AM, Small CJ, Fribbens CV e col. The hypothalamic mechanisms of the hypophysiotropic action of ghrelin. *Neuroendocrinology* 76:316-324, 2002.
- Korbonits M, Little JA, Forsling ML e col. The effect of growth hormone secretagogues and neuropeptide Y on hypothalamic hormone release from acute rat hypothalamic explants. *J Neuroendocrinol* 11:521-528, 1999.
- Guillaume V, Magnan E, Cataldi M e col. Growth hormone (GH)-releasing hormone secretion is stimulated by a new GH-releasing hexapeptide in sheep. *Endocrinology* 135:1073-1076, 1994.
- Goth MI, Lyons CE, Canny BJ e col. Pituitary adenylate cyclase activating polypeptide, growth hormone (GH)-releasing peptide and GH-releasing hormone stimulate GH release through distinct pituitary receptors. *Endocrinology* 130:939-944, 1992.
- Malagon MM, Luque RM, Ruiz-Guerrero E e col. Intracellular signaling mechanisms mediating ghrelin-stimulated growth hormone release in somatotropes. *Endocrinology* 144:5372-5380, 2003.
- Kineman RD, Luque RM. Evidence that ghrelin is as potent as growth hormone (GH)-releasing hormone (GHRH) in realising GH from primary pituitary cell cultures of a nonhuman primate (*Papio anubis*), acting through intracellular signaling pathways distinct from GHRH. *Endocrinology* 148:4440-4449, 2007.
- Tolle V, Bassant MH, Zizzari P e col. Ultradian rhythmicity of ghrelin secretion in relation with GH, feeding behavior, and sleep-wake patterns in rats. *Endocrinology* 143:1353-1361, 2002.
- Okimura Y, Ukai K, Hosoda H e col. The role of circulating ghrelin in growth hormone (GH) secretion in freely moving male rats. *Life Sci* 72:2517-2524, 2003.

# Tratamiento de las complicaciones infecciosas de la nutrición parenteral domiciliaria

## *Infectious complications of home parenteral nutrition*



**María Cristina Cuerva Compés**, Columnista Experta de SIIC  
Médico Adjunto. Unidad de Nutrición, Hospital General  
Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España

**Irene Bretón Lesmes**, Licenciada en Medicina, Hospital General  
Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España

**Miguel Cambor Alvarez**, Licenciada en Medicina, Hospital  
General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España

**Cristina Velasco Gimeno**, Licenciada en Ciencia y Tecnología de los  
Alimentos, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España

**Pilar García Peris**, Doctor en Medicina, Hospital General Universitario  
Gregorio Marañón, Madrid, España

### Abstract

*Catheter-related infections are the most frequent complications in patients on home parenteral nutrition (0.5-2 infections/1 000 days or 0.3-0.5 infections/patient/year). The microorganisms reach the tip of the catheter through the endoluminal or extraluminal surface. Most of these infections are produced by the patient's skin flora (especially coagulase-negative Staphylococcus). The most frequent type is catheter-related bloodstream infection diagnosed by isolation of the same organism from the blood and from a culture of the catheter. Blood cultures drawn through the catheter and peripheral vein are very helpful in the diagnosis, as they show a faster and greater growth of the microorganisms in the samples obtained through the central line. When treating this infection in patients on home parenteral nutrition, it is very important to maintain the catheter in situ. Antibiotics should be infused through the catheter for at least two weeks. In recent years, antibiotic-lock therapy has been suggested for the treatment of these infections. This technique seems to improve the cure rate and to reduce the rate of relapse especially in coagulase-negative Staphylococcus bloodstream infections.*

**Key words:** home parenteral nutrition, catheter-related infection, catheter sepsis, catheter-related bacteraemia

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

### Resumen

Las complicaciones infecciosas relacionadas con el catéter son las más frecuentes en los pacientes con nutrición parenteral domiciliaria (0.5-2 infecciones/1 000 días o 0.3-0.5 infecciones/paciente/año). Suelen originarse por diseminación de los microorganismos por vía intraluminal o extraluminal hacia la punta del catéter. La mayoría de estas infecciones están producidas por microorganismos de la flora saprofita de la piel (especialmente *Staphylococcus coagulasa negativo*). El tipo de infección más frecuente es la bacteriemia asociada al catéter/sepsis de catéter, cuyo diagnóstico se realiza mediante el crecimiento del mismo microorganismo en la sangre del paciente y en un cultivo del catéter. La realización de hemocultivos extraídos a través del catéter y de vía periférica son muy útiles en el diagnóstico ya que mostrarán un crecimiento mayor y más rápido de los microorganismos en los cultivos extraídos de la vía central. En los pacientes con nutrición parenteral domiciliaria es importante tratar las infecciones sin retirar el catéter. El tratamiento antibiótico se administrará a través del catéter durante al menos 2 semanas. En los últimos años se ha popularizado la técnica del sellado del catéter con antimicrobianos, que parece mejorar las tasas de salvamento del catéter y disminuir las recaídas tras el tratamiento, principalmente en las infecciones originadas por *Staphylococcus coagulasa negativo*.

**Palabras clave:** nutrición parenteral domiciliaria, infección asociada al catéter, sepsis del catéter, bacteriemia asociada al catéter

### Introducción

La nutrición parenteral domiciliaria (NPD) es una modalidad de soporte nutricional que permite la administración de las bolsas de nutrición parenteral en el propio domicilio del enfermo.

Desde que se empleó por primera vez en 1967, su utilización ha ido creciendo en muchos países y ha posibilitado la supervivencia de pacientes con insuficiencia intestinal.<sup>1</sup> En Europa, la incidencia y la prevalencia medias de la NPD son 3/10<sup>6</sup> y 4/10<sup>6</sup> habitantes/año, respectivamente.<sup>2</sup> En los Estados Unidos, la prevalencia es muy superior, alcanza los 120 pacientes/10<sup>6</sup> habitantes.<sup>3</sup> En España, en el último registro de NPD del año 2006 había 103 pacientes (2.3/10<sup>6</sup> habitantes), las neoplasias eran la patología más frecuente (29% de los casos).<sup>4</sup>

Las infecciones asociadas al catéter (IAC) son las complicaciones más frecuentes en los pacientes que reciben NPD. Su incidencia es variable de unas series a otras y debería expresarse por cada 1 000 días de utilización del catéter. En los centros que cuentan con mayor experiencia las tasas son de 0.5-2 infecciones/1 000 días o 0.3-0.5 infecciones/paciente/año.<sup>5-9</sup> De acuerdo con los resultados del grupo de Nutrición Artificial Domiciliaria y Ambulatoria (NADYA) de la Sociedad Española de Nutrición Parenteral y Enteral (SENPE) de 2001-2003, el 50% de las complicaciones de la NPD fueron infecciones relacionadas con el catéter.<sup>10-12</sup> Los datos del registro del NADYA 2004-2005<sup>13</sup> muestran una tasa de infección de 0.98 y 1.14 infecciones/1 000 días, respectivamente y, en 2006, de 0.85 infecciones/1 000 días.<sup>4</sup>

Los catéteres centrales utilizados en los pacientes con NPD son los de larga duración. Entre ellos se incluyen los catéteres tunelizados (Hickman, Broviac, Groshong) y los dispositivos totalmente implantados o reservorios subcutáneos. En algunos casos también se pueden utilizar los catéteres centrales insertados por vía periférica (PICC) si se prevé un tiempo de cateterización no muy prolonga-

Recepción: 7/3/2008 Aprobación: 26/8/2008

Primera edición, [www.siic.salud.com](http://www.siic.salud.com): 22/10/2008

Enviar correspondencia a: María Cristina Cuerva Compés. Unidad de Nutrición, Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Doctor Esquerdo 46, 28007, Madrid, España

[mcuerva.hgugm@salud.madrid.org](mailto:mcuerva.hgugm@salud.madrid.org)

do.<sup>14</sup> En el registro español de 2006 el 45% de los pacientes utilizaron catéteres tunelizados y el 32% reservorios subcutáneos.<sup>4</sup>

### Etiopatogenia

La infección del catéter puede tener distintos orígenes:<sup>15</sup>

- Diseminación extraluminal de los microorganismos desde la piel hasta la punta del catéter. Es la más frecuente, especialmente en los catéteres de corta duración, y menos frecuente en los catéteres tunelizados por el bloqueo biológico-bacteriológico del túnel.

- Diseminación intraluminal de los microorganismos por contaminación de la conexión del catéter. Es la más frecuente en los catéteres tunelizados.

- Contaminación de las bolsas de nutrición parenteral. Es excepcional, ya que las bolsas de NPD se preparan en campana de flujo laminar.

- Diseminación hematogena desde otro foco (excepcional).

Los microorganismos más frecuentemente involucrados son los de la flora de la piel, del propio paciente o del cuidador<sup>7</sup> (Figura 1). Esto hace que se deban extremar las

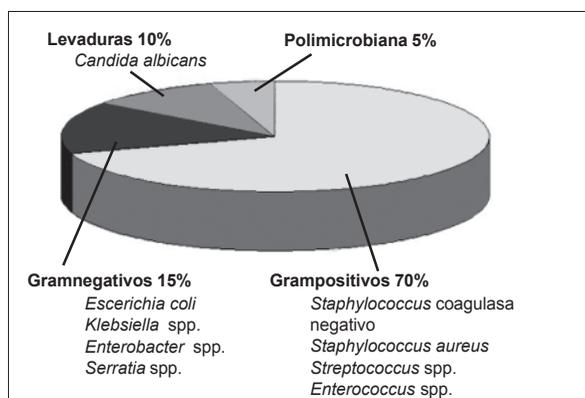


Figura 1. Microorganismos involucrados en las infecciones asociadas al catéter.

medidas de descontaminación de la piel del paciente y las manos (del paciente y del cuidador). Conviene recordar que la densidad de gérmenes es muy superior en la piel de la zona yugular y subclavia (1 000-10 000 UFC/cm<sup>2</sup>) respecto del espacio antecubital (10 UFC/cm<sup>2</sup>).

Hay que señalar que la nutrición parenteral aumenta el riesgo de infección en los pacientes con catéteres centrales. Aunque los microorganismos responsables suelen ser mayoritariamente grampositivos (principalmente *Staphylococcus coagulasa* negativo), en este grupo de pacientes son frecuentes las infecciones por hongos y las polimicrobianas, que se han descrito hasta en 22%-64% y 23% de los pacientes, respectivamente en algunas series.<sup>16,17</sup>

Las IAC se producen como resultado de una compleja serie de eventos:<sup>18</sup>

- Contaminación microbiana de la superficie interna o externa del catéter.

- Adherencia microbiana.

- Desarrollo del *biofilm*.

- Diseminación de las bacterias del *biofilm* al torrente circulatorio.

La introducción de un catéter en el torrente circulatorio produce la adherencia instantánea de proteínas plasmáticas a sus paredes. Posteriormente se adhieren plaquetas, neutrófilos y fibrinógeno formándose una vaina de fibrina o un pequeño trombo que más adelante puede cubrirse con fibroblastos, células musculares lisas y células endoteliales del propio vaso sanguíneo. A su vez, las bacterias

adheridas experimentan transformaciones fenotípicas y forman una *biofilm* que les permite sobrevivir en condiciones adversas. Las bacterias producen adhesinas, proteínas y polisacáridos que engloban las células formando acúmulos o microcolonias. El *biofilm* se organiza en multicapas con canales para la distribución de nutrientes y eliminación de desechos. Esta estructura sostiene un ambiente heterogéneo en cuanto a oxigenación, disponibilidad de nutrientes y estado metabólico, que depende de la localización de la célula en el *biofilm*, que permite que las bacterias se mantengan viables e hipometabólicas, lo que las hace muy resistentes a los antibióticos y las protege de las defensas del huésped.

Además, las IAC pueden verse favorecidas por distintos factores del propio huésped y del catéter.<sup>19,20</sup>

- La existencia de un protocolo de cuidados del catéter ha demostrado ser una medida muy eficaz para disminuir el número de infecciones (formación del personal, técnica aséptica durante la inserción y en los cuidados del catéter, cuidados del orificio de salida y de las conexiones que incluyen la desinfección y el uso de gasas o apósitos transparentes, recambios periódicos de los taponos de cada conexión y de los equipos de infusión, etc.).

- Duración de la cateterización (a mayor tiempo de cateterización, mayor probabilidad de contaminación del catéter).

- Derivadas del catéter: número de luces (en líneas generales, a mayor número de luces mayor frecuencia de contaminación del catéter), localización (los catéteres insertados en la vena femoral se contaminan con mayor facilidad que los insertados en la yugular, y estos a su vez más que los de la subclavia), tipo de catéter (en líneas generales, los tunelizados se contaminan menos que los no tunelizados), material (la contaminación del catéter es más frecuente en los fabricados con cloruro de polivinilo o polietileno).

- Características del paciente que facilitan la infección: edad extrema, inmunosupresión, enfermedad grave concomitante, pérdida de la integridad cutánea, existencia de fístulas o drenajes.

- La hiperglucemia puede también aumentar el riesgo de infección en los pacientes con catéteres intravasculares.

No obstante, conviene señalar que además de los factores anteriores existen otros, no bien conocidos, por los cuales algunos grupos de pacientes presentan infecciones muy frecuentes, mientras que en otros se trata de una complicación excepcional.

### Clasificación

En su revisión de 2002, los *Centers for Disease Control* (CDC) establecieron los siguientes tipos de IAC:<sup>21</sup>

- Colonización del catéter: se dice que un catéter está colonizado cuando existe un cultivo positivo de su porción distal. Según el método empleado, los criterios son los siguientes: si es un cultivo semicuantitativo con más de 15 UFC (método de Maki) o, en un cultivo cuantitativo, más de 10<sup>3</sup> (método del lavado intraluminal del catéter).

- Infección del orificio de salida del catéter: eritema e induración en los 2 cm de piel alrededor del orificio de salida del catéter, en ausencia de bacteriemia y sin purulencia.

- Infección del túnel: dolor, eritema o induración a 2 o más cm del orificio de salida del catéter a lo largo del trayecto del túnel subcutáneo, en ausencia de bacteriemia concomitante.

- Infección del bolsillo del reservorio: dolor e inflamación en el bolsillo del reservorio en ausencia de bacteriemia concomitante. Puede haber purulencia e incluso necrosis de la piel.

- Bacteriemia asociada al líquido de infusión: crecimiento concomitante del mismo microorganismo en el líquido de infusión y en los hemocultivos, sin otro foco aparente de infección.

- Bacteriemia/fungemia asociada al catéter: crecimiento de microorganismos en al menos un hemocultivo de sangre periférica en un paciente con manifestaciones clínicas de infección (fiebre, hipotensión, escalofríos, etc.), y sin otro foco aparente de bacteriemia salvo el catéter. Debe cumplirse uno de los siguientes supuestos: cultivo semicuantitativo ( $> 15$  UFC) o cuantitativo ( $> 10^3$  UFC) positivo de un segmento del catéter que coincida en especie y antibiograma con el aislado en el hemocultivo de sangre periférica; hemocultivos cuantitativos simultáneos con un gradiente  $> 5:1$  de sangre central frente a periférica; tiempo de crecimiento diferencial de los hemocultivos obtenidos en sangre central frente a periférica  $> 2$  horas.

## Diagnóstico

Debemos sospechar una IAC en un paciente con NPD ante cualquier cuadro brusco de fiebre (habitualmente "en picos"), sin otro foco aparente de infección. Generalmente la fiebre estará en relación con la infusión de la nutrición parenteral.

El diagnóstico incluye el estudio de otros posibles focos infecciosos y el diagnóstico microbiológico.

## Bacteriemia asociada al catéter

Mediante hemocultivos clásicos extraídos de sangre periférica, de la propia vía central o de ambas. Cuando la diferencia en el tiempo de crecimiento de los hemocultivos obtenidos de la vía central frente a la vía periférica es  $> 2$  horas a favor la vía central, podemos asumir que el origen de la infección es el catéter.<sup>22</sup> También resultan muy útiles los hemocultivos cuantitativos de sangre obtenida a través de cada una de las luces del catéter y de sangre periférica. Se establece un cociente entre los resultados obtenidos y si el número de colonias que crece en la luz central es más de 5 veces superior al de la sangre periférica, existe una alta sospecha de que la bacteriemia provenga del catéter.<sup>23</sup>

## Colonización del catéter

Puede establecerse por diferentes métodos:<sup>24</sup>

**Cultivo del catéter.** El cultivo cualitativo no se recomienda en la actualidad. El semicuantitativo (técnica de Maki) es el más empleado y consiste en hacer "rodar" el catéter por un medio de cultivo y hacer un recuento de las colonias que crecen. En general se considera positivo cuando existen más de 15 UFC. El cultivo cuantitativo es una técnica más compleja y laboriosa. Se considera positivo si existen más de 1 000 UFC/ml. Estas técnicas exigen el retiro del catéter.

**Cultivo de la conexión y de la piel de catéter.** El cultivo de la conexión se hará con torunda de alginato y el de la piel con torunda de algodón, sin medios de transporte. Estos cultivos superficiales tiene un valor predictivo alto respecto de la colonización de la punta del catéter. También puede hacerse una prueba de Gram de la conexión, que es un método rápido aunque poco sensible.

**Otras técnicas.** Incluyen el cultivo de material obtenido mediante cepillado de la luz del catéter, que tiene la ventaja que no obliga a retirarlo, si bien la posibilidad de contaminación de la muestra es alta.

## Tratamiento

Dado que los pacientes que reciben NPD con frecuencia necesitarán este tratamiento de forma prolongada, es importante intentar conservar el catéter durante los episodios infecciosos. Para realizar este tratamiento conservador deberemos no sólo tratar la sepsis, sino esterilizar el catéter evitando así la aparición de recaídas. Existen criterios que permiten (bien en la evaluación inicial del paciente o en valoraciones sucesivas) decidir sobre la necesidad de retirar el catéter.<sup>7</sup>

- Persistencia de fiebre o bacteriemia después de 48-72 horas de iniciado el tratamiento antibiótico.

- Existencia de metástasis sépticas (embolia pulmonar, endocarditis) o tromboflebitis séptica.

- Sepsis complicada con *shock* séptico, insuficiencia renal aguda, SDRA, entre otros.

- Infecciones causadas por hongos o microorganismos difícilmente tratables con antibióticos (*S. aureus*, *Pseudomonas* spp.), o polimicrobianas. Si estas circunstancias se asocian a la disponibilidad de pocos accesos vasculares se puede valorar la respuesta al tratamiento.

- Infección del túnel.

Es aconsejable el ingreso al hospital de los pacientes con sospecha de sepsis de catéter para permitir un diagnóstico microbiológico e iniciar el tratamiento antibiótico. En muchos casos, si la evolución es buena, se puede completar el tratamiento antibiótico de forma ambulatoria (en hospitales de día) o en el domicilio del paciente.

El tratamiento convencional consiste en la administración de los antibióticos a través de la vía central. Se recomienda una cobertura inicial para los gérmenes más frecuentes (grampositivos y gramnegativos), que posteriormente se adaptará según los cultivos y el antibiograma.<sup>25</sup> Recientemente se publicó el protocolo de tratamiento de las IAC en NPD dentro del grupo NADYA (Figura 2) (Tabla 1).<sup>26,27</sup>

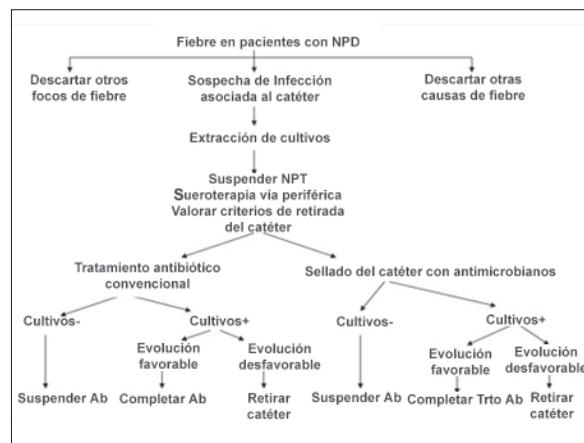


Figura 2. Algoritmo de actuación en las IAC en pacientes con NPD.

## Sellado del catéter con antimicrobianos

En 1988 el grupo de Messing diseñó la técnica del sellado del catéter con antimicrobianos para tratar las IAC de los pacientes con NPD.<sup>28</sup> Utilizaron 2 ml de una solución que contenía 1-2 mg/ml de vancomicina o 1.5-3 mg/ml de amikacina, disuelta en solución salina. Calcularon que con esta técnica se alcanzarían concentraciones *in situ* 40-80 y 60-120 veces superiores, respectivamente, al pico de las concentraciones inhibitorias en el suero conseguidas con el tratamiento antibiótico convencional.

Desde entonces esta técnica se ha popularizado para el tratamiento de las IAC en pacientes con catéteres de larga duración, principalmente en enfermos con NPD.<sup>29</sup> Este método permite administrar una solución concentrada de

Tabla 1. Protocolo de tratamiento de las IAC en NPD (grupo NADYA).

1. Valoración clínica del paciente, descartando otros focos infecciosos. Valoración de la posibilidad de conservar el catéter.
2. Toma de muestras de cultivo:
  - Hemocultivos centrales y de vía periférica.
  - Cultivo de la piel que rodea al catéter.
  - Cultivos de cada una de las conexiones.
  - Cultivo de la punta del catéter en caso de que se decida retirarlo.
  - Cultivo de la bolsa de nutrición parenteral.
3. Interrupción de la administración de nutrición parenteral, colocando una vía venosa periférica para sueroterapia si es preciso.
4. Tratamiento antibiótico empírico:
 

La cobertura inicial en los casos de sepsis deberá comprender grampositivos y gramnegativos. Se recomienda la asociación de: glucopéptido (vancomicina o teicoplanina) o linezolid + aminoglicósido o aztreonam o cefalosporina de tercera generación.

Los antibióticos deben administrarse siempre a través del catéter. Valorar la posibilidad de tratamiento con «sellado del catéter con antimicrobianos».

En las infecciones del orificio de salida o del túnel se recomienda realizar sólo cobertura de gram + con vancomicina i.v. o cotrimoxazol oral.
5. Ajustar el tratamiento antibiótico empírico según los resultados microbiológicos.
6. Valorar la evolución clínica.
  - Si la evolución es favorable se reiniciará la infusión de nutrición parenteral a las 48-72 horas.
  - Valorar retirada del catéter si persiste fiebre o bacteriemia a las 48-72 horas de iniciado el tratamiento antibiótico.
  - Valorar posible aparición de complicaciones (endocarditis...).
7. Duración del tratamiento:
 

Sepsis: 2 semanas. *Staphylococcus aureus* se recomienda de 2-3 semanas.

Endocarditis: 4-6 semanas.

Infecciones del orificio de salida: 2 semanas.

Recurrencias: 6 semanas.

antibióticos en la luz del catéter para que ejerza un efecto local, con menos efectos a nivel sistémico. No está bien estandarizada la forma de administración de este tratamiento, por lo que según los autores se han aplicado diferentes antibióticos, diferentes concentraciones, con heparina o sin ella en el sellado, distinta duración del tratamiento y con aplicación conjunta de antibióticos por vía sistémica o sin ella.<sup>30</sup>

En la Tabla 2 se resume el protocolo elaborado por el grupo NADYA para el sellado con antimicrobianos.<sup>26,27</sup>

Las guías recientes de manejo de las IAC están a favor de utilizar esta técnica en el tratamiento de las bacteriemias relacionadas con catéteres de larga duración.<sup>31</sup> Este método resulta especialmente atractivo en el tratamiento de las IAC por diseminación intraluminal, no complicadas y debidas a *Staphylococcus coagulasa* negativo. Recientemente se ha publicado un estudio aleatorizado, a doble ciego, comparando la eficacia del sellado con antimicrobianos (vancomicina 0.5 mg/ml y ceftazidima 0.5 mg/ml con heparina 100 U/ml) frente a heparina sola, durante 14 días en 44 pacientes (junto a antibioticoterapia sistémica en todos ellos). Se observó una disminución en el número de recaídas (14% versus 43%,  $p = 0.06$ ) en el grupo tratado con el sellado con antimicrobianos.<sup>32</sup> En otro estudio prospectivo que comparó la utilización del sellado con antimicrobianos (vancomicina, ciprofloxacina o gentamicina 2 mg/ml con heparina 20 UI/ml) frente a

un grupo de controles históricos de características similares tratados con tratamiento convencional (también ambos grupos recibieron antibioticoterapia sistémica) se consiguió una efectividad del tratamiento del 84%, frente al 65% en el grupo control y del 93% en los casos debidos a *Staphylococcus coagulasa* negativo.<sup>33</sup>

El uso de otras soluciones antibióticas distintas de la vancomicina está siendo analizado. La teicoplanina resulta eficaz en altas concentraciones (13 mg/ml).<sup>34</sup> También la taurolidina (sustancia no antibiótica) ha demostrado su eficacia en pacientes con fracaso de otros tratamientos.<sup>35</sup> También se están ensayando otros antibióticos como el linezolid y eperezolid, que han resultado muy eficaces en estudios *in vitro*.<sup>36</sup> Otros antimicrobianos como el quinupristín/dalfopristín se muestran muy prometedores en modelos experimentales.<sup>37</sup>

Finalmente, también se ha estudiado el sellado con etanol a concentraciones 25%-70% en el tratamiento de las infecciones recurrentes.<sup>38</sup>

### Otros tratamientos

En algunos pacientes con infecciones muy frecuentes se han ensayado diferentes medidas para prevenir las infecciones. Entre ellas se encuentran la utilización de catéteres impregnados con antisépticos o antimicrobianos, así como diferentes técnicas de sellado con taurolidina, etanol, EDTA y antibióticos.<sup>18,39</sup> La taurolidina,

Tabla 2. Protocolo de sellado del catéter con antimicrobianos (grupo NADYA).

- Realizar cultivos superficiales y hemocultivos.
- Suspender la nutrición parenteral durante 48 horas y no utilizar el catéter.
- Tratamiento antibiótico empírico a través de una vía periférica o central, distinta de la de la NP, a las dosis habituales durante 48 horas (Tabla 1).
- Si el paciente permanece afebril tras 48 horas de iniciados los antibióticos comenzar con «sellado del catéter con antimicrobianos» dejando el catéter sellado con el antibiótico durante 12 horas e infundiéndolo la NP en las 12 horas siguientes.
- El «sellado del catéter con antimicrobianos» se preparará en una solución con un volumen de 2-3 ml con heparina al 5% con los siguientes antibióticos dependiendo de la sensibilidad del microorganismo:
  - vancomicina 2.5-5 mg/ml
  - gentamicina 5 mg/ml
  - amikacina 1.5- 3 mg/ml
  - ciprofloxacina 1 mg/ml
  - anfotericina B 2.5 mg/ml
- El tratamiento con el «sellado del catéter con antimicrobianos» se prolongará durante 12 días (valorar según los casos).
- Es aconsejable hacer hemocultivos cuantitativos a través del catéter durante el tratamiento para ver si el catéter se ha esterilizado.
- Serán criterios de exclusión para este tipo de tratamiento:
  - Infección del túnel.
  - Infección por *S. aureus* o *Candida* spp.
  - Presencia de sepsis complicada (*shock*, endocarditis, metástasis sépticas).
  - Reaparición de la fiebre tras iniciar el «sellado con antimicrobianos».
  - Cultivos positivos a los 7 días del tratamiento con el «sellado del catéter con antimicrobianos».
  - Obstrucción del catéter.

el etanol y el EDTA son efectivos frente a bacterias grampositivas, gramnegativas y hongos, y tienen una buena penetración del

biofilm. Además, a diferencia de los antibióticos, no se han descrito resistencias a estos compuestos.

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

- Scribner BH, Cole JJ, Christopher TG, Vizzo JE, Atkins RC, Blagg CR. Long-term total parenteral nutrition. The concept of an artificial gut. *JAMA* 212:457-63, 1970.
- Van Gossum A, Bakker H, Bozzetti F, y col. Home parenteral nutrition in adults: a European multicentre survey in 1997. *Clin Nutr* 18:135-40, 1999.
- Howard L, Ament M, Fleming CR, Shike M, Steiger E. Current use and clinical outcome of home parenteral and enteral nutrition therapies in the United States. *Gastroenterology* 109:355-65, 1995.
- Puiggrós C, Chicharro ML, Gómez-Candela C, y col. Registro de la nutrición parenteral domiciliaria (NPD) en España del año 2006 (Grupo NADYA-SENPE). *Nutr Hosp* 23(1):6-11, 2008.
- Richards DM, Deeks JJ, Sheldon TA, Shaffer JL. Home parenteral nutrition: a systematic review. *Health Technology Assessment* 1:1, 1997.
- Ireton-Jones C, DeLegge M. Home parenteral registry: a five-year retrospective evaluation of outcomes of patients receiving home parenteral nutrition support. *Nutrition* 21:156-60, 2005.
- Buchman AL, Moukartzel A, Goodson B, y col. Catheter-related infections associated with home parenteral nutrition and predictive factors for the need for catheter removal in their treatment. *JPEN* 18:297-302, 1994.
- O'Hanrahan T, Irving MH. The role of home parenteral nutrition in the management of intestinal failure. Report of 400 cases. *Clin Nutr* 11:331-6, 1992.
- Messing B. Catheter-related sepsis during home parenteral nutrition. *Clin Nutr* 14:46-51, 1995.
- Planas M, Castilla M, Moreno JM, y col. Registro nacional de la nutrición parenteral domiciliaria del año 2001. *Nutr Hosp* 19 (3):139-43, 2004.
- Moreno JM, Planas M, Lecha M, y col. Registro nacional de la nutrición parenteral domiciliaria del año 2002. *Nutr Hosp* 20(4):249-53, 2005.
- Moreno JM, Planas M, De Cos AI, y col. Grupo de trabajo NADYA-SENPE. Registro nacional de la nutrición parenteral domiciliaria del año 2003. *Nutr Hosp* 21(2):127-31, 2006.
- Cuerda C, Parón L, Planas M, y col. Registro de la nutrición parenteral domiciliaria en España de los años 2004 y 2005 (Grupo NADYA-SENPE). *Nutr Hosp* 22(3):307-12, 2007.
- Sands MJ. Vascular access in the adult home infusion patient. *JPEN* 30:557-64, 2006.
- Krzywda EA, Andris DA, Edmiston CE. Catheter infections: diagnosis, etiology, treatment and prevention. *NCP* 14:178-90, 1999.
- Wang MY, Wu MH, Hsieh DY, y col. Home parenteral nutrition support in adults: experience of a medical center in Asia. *JPEN* 31:306-10, 2007.
- Marra AR, Opilla M, Edmond MB, Kirby DF. Epidemiology of bloodstream infections in patients receiving long-term total parenteral nutrition. *J Clin Gastroenterol* 41:19-28, 2007.
- Ryder M. Evidence-based practice in the management of vascular access devices for home parenteral nutrition therapy. *JPEN* 30:S82-93, 2006.
- McGee DC, Gould MK. Preventing complications of central venous catheterization. *N Engl J Med* 348:1123-33, 2003.
- Yilmaz G, Koksali I, Aydin K, Caylan R, Sucu N, Aksoy F. Risk factors of catheter-related bloodstream infections in parenteral nutrition catheterization. *JPEN* 31:284-7, 2007.
- Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for the Prevention of Intravascular Catheter-Related Infections. *MMWR* 51(RR-10):1-29, 2002.
- Blot F, Nitenberg G, Chachaty E, y col. Diagnosis of catheter-related bacteraemia: a prospective comparison of the time to positivity of hub-blood versus peripheral-blood cultures. *The Lancet* 354:1071-7, 1999.
- Capdevila JA, Planes AM, Palomar M, y col. Usefulness of quantitative blood culture for diagnosis of catheter related sepsis. *Eur J Clin Microbiol* 11:403-7, 1992.
- Yébenes JC, Capdevila JA. Infección relacionada con catéteres intravasculares. *Med Clin (Barc)* 119(13):500-7, 2002.
- Mermel LA, Farr BM, Sherertz RJ, y col. Guidelines for the management of intravascular catheter-related infections. *CID* 32:1249-72, 2001.
- Cuerda C, Bretón I, Bonada A, Planas M y grupo NADYA. Protocolo para el diagnóstico y tratamiento de las infecciones relacionadas con el catéter en el paciente con nutrición parenteral domiciliaria. *Rev Clin Esp* 205(8):386-91, 2005.
- Cuerda C, Bretón I, Bonada A, Planas M, y grupo NADYA-SENPE. Infección asociada al catéter en nutrición parenteral domiciliaria: resultados del grupo NADYA y presentación del nuevo protocolo. *Nutr Hosp* 21:132-8, 2006.
- Messing B, Peitra-Cohen S, Debure A, y col. Antibiotic-lock technique: a new approach to optimal therapy for catheter-related sepsis in home-parenteral nutrition patients. *JPEN* 12:185-9, 1988.
- Messing B. Catheter sepsis during home parenteral Nutrition: Use of antibiotic-lock technique. *Nutrition* 14:466-468, 1998.
- Capdevila JA, Gavalda J, Pahissa A. Antibiotic-lock technique: usefulness and controversies. *AIDIEX* 15:9-16, 1996.
- Mermel LA, Farr BM, Sherertz RJ, y col. Guidelines for the management of intravascular catheter-related infections. *J Intraven Nurs* 24:180-205, 2001.
- Rijnders BJ, Van Wijngaerden E, Vandecasteele SJ, y col. Treatment of long-term intravascular catheter-related bacteraemia with antibiotic lock: randomized, placebo-controlled trial. *J Antimicrob Chemother* 55:90-4, 2005.
- Fortún J, Grill F, Martín-Dávila P, y col. Treatment of long-term intravascular catheter-related bacteraemia with antibiotic-lock therapy. *J Antimicrob Chemother* 58:816-21, 2006.
- Cuntz D, Michaud L, Guimber D, y col. Local antibiotic lock for the treatment of infections related to central catheters in parenteral nutrition in children. *JPEN* 26:104-8, 2002.
- Koldehoff M, Zakzewski JL. Taurolidine is effective in the treatment of central venous catheter-related bloodstream infections in cancer patients. *Int J Antimicrob Agents* 24:491-5, 2004.
- Curtin J, Cormican M, Fleming G, y col. Linezolid compared with eperzolid, vancomycin, and gentamicin, in an in vitro model of antimicrobial lock therapy for *Staphylococcus epidermidis* central venous catheter-related biofilm infections. *Antimicrob Agents Chemother* 47:3145-8, 2003.
- Giacometti A, Cirioni O, Ghiselli R, y col. Comparative efficacies of quinupristin-dalfopristin, linezolid, vancomycin, and ciprofloxacin in treatment, using the antibiotic-lock technique, of experimental catheter-related infection due to *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 49:4042-5, 2005.
- Dannenberg C, Bierback U, Rothe A, Beer J, Korholz D. Ethanol-lock technique in the treatment of bloodstream infections in pediatric oncology patients with Broviac catheter. *J Pediatr Hematol Oncol* 25:616-21, 2003.
- Opilla MT, Kirby DF, Edmond MB. Use of ethanol lock therapy to reduce the incidence of catheter-related bloodstream infections in home parenteral nutrition patients. *JPEN* 31:302-5, 2007.

# Ecoepidemiología de la leishmaniasis cutánea en la Argentina

## *Eco-epidemiology of cutaneous leishmaniasis in Argentina*



Oscar Daniel Salomón, Columnista Experto de SIIC  
Director del Centro Nacional de Diagnóstico e Investigación de  
Endemo-Epidemias (CeNDIE), Buenos Aires, Argentina

María Gabriela Quintana, Licenciada en Biología, Instituto Superior de  
Entomología Dr Abraham Willink, Universidad Nacional de Tucumán,  
Argentina

Juan Ramón Rosa, Instituto de Medicina Regional, Universidad Nacional del  
Nordeste, Resistencia, Argentina

### Abstract

*This article reviewed, from the eco-epidemiological point of view, the papers available about tegumentary leishmaniasis (TL) in Argentina since the first reported outbreak (1985-1987) including unpublished data. Three time-space scales were discriminated for analytical purposes: 1) region/decade, 2) epidemic foci/year, 3) capture station/day/month. Regional: It was observed an incremental trend of the incidence, of the peridomestic transmission, of the outbreak frequency and distribution (east-west), simultaneously with the dispersion and prevalence of *Lutzomyia neivai*, vector of *Leishmania braziliensis*, in modified environments. Epidemic foci: three transmission scenarios were defined and characterized: 1) forest cycle/forest transmission, 2) forest cycle/peridomestic transmission, 3) peridomestic cycle/rural and peri-urban peridomestic transmission. The outbreaks reported in Argentina were assigned to each scenario. Capture station: *Lu. neivai* distribution probed to be microfocal, it behaves as a metapopulation that can recolonize the peridomestic environment from source populations, with bimodal annual dynamics dependant of the temperature and rainfall. The conclusions in each scale and category were discussed in the frame of potential surveillance and control strategies.*

**Key words:** tegumentary leishmaniasis, eco-epidemiology, *Leishmania*, *Lutzomyia*, Argentina

### Resumen

Se analizó e integró, desde un enfoque ecoepidemiológico, la literatura publicada sobre leishmaniasis cutánea en la Argentina a partir del primer brote epidémico registrado (1985-1987) y se incorporaron datos inéditos. Se discriminaron tres escalas espacio-temporales de análisis: 1) regional/decadal, 2) focos epidémicos/anual, 3) sitio de captura/diaria-mensual. *Escala regional:* se observó una tendencia creciente de la incidencia, de la transmisión peridoméstica y de la frecuencia y distribución de los brotes (Este-Oeste), concurrente con la dispersión y dominancia de *Lutzomyia neivai*, vector de *Leishmania braziliensis*, en ambientes modificados. *Escala foco epidémica:* se caracterizaron tres escenarios de transmisión: 1) ciclo silvestre/transmisión silvestre, 2) ciclo silvestre/transmisión peridoméstica, 3) ciclo peridoméstico/transmisión peridoméstica rural-periurbana. Se adjudicaron los brotes registrados en Argentina a cada escenario. *Escala sitio de captura:* se concluyó que la distribución de *Lu. neivai* es microfocal, metapoblacional con recolonización del peridomicilio desde poblaciones fuente y que presenta una dinámica anual bimodal función de la temperatura y las precipitaciones. Se discuten los resultados de cada escala y categoría en el marco de posibles estrategias de vigilancia y control.

**Palabras clave:** leishmaniasis cutánea, ecoepidemiología, *Leishmania*, *Lutzomyia*, Argentina

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

### Introducción

Con la denominación de leishmaniasis se agrupa a un espectro de manifestaciones clínicas producidas por distintos parásitos tripanosomatídeos del género *Leishmania*. Estas parasitosis son endémicas en 88 países del cinturón intertropical; desde la década de 1980 el registro de casos humanos ha experimentado un incremento constante debido a la concurrencia de factores antrópicos, biológicos y climáticos. La incidencia actual se estima en 2 000 000 de casos/año, y la prevalencia en 12 000 000 casos. Las leishmaniasis son responsables en el mundo de la pérdida de 2 356 609 años de vida ajustados por discapacidad (DALYs), de 1 848 930 años de vida perdidos por mortalidad prematura (YLL) y de 507 679 años de vida con discapacidad debida a la enfermedad (YLD). Con fines comparativos presentamos aquí también los valores calculados para el dengue: 653 125 DALYs, 646 944 YLL y 6.180 YLD.<sup>1,2</sup>

*Leishmania* es un parásito intracelular del sistema reticuloendotelial de los mamíferos. Se han descrito hasta el momento 23 especies patógenas para el ser humano. La expresión patológica cutánea, mucosa, visceral o difusa se debe principalmente a la especie y cepa del parásito, aunque también influyen factores asociados al vector, huésped, reservorio, ambiente y escenario epidemiológico.<sup>3-5</sup>

Cada *Leishmania* es transmitida por una especie o unas pocas especies de insectos vectores, flebotomos del género *Lutzomyia* (700 especies registradas, 70 incriminadas como vectores potenciales de alguna *Leishmania*). La relación vector-parásito es específica y asociada a la infectividad y virulencia de la infección. La ecología, estacionalidad y comportamiento del vector determinan las características de los ciclos de transmisión. La relación vector-humano y los patrones culturales de las poblaciones en riesgo definen la intensidad de los ciclos zoonóticos, antropozoonóticos o antrópicos (estos últimos en India y Sudán).

Las *Leishmania* que circulan en América no generan inmunoprotección, las estrategias de control se basan en la prevención, diagnóstico temprano y tratamiento oportuno.

Recepción: 17/4/2008 - Aprobación: 1/10/2008

Enviar correspondencia a: Oscar Daniel Salomón, Centro Nacional de Diagnóstico e Investigación de Endemo-Epidemias, Av. Paseo Colón 568, 1063, Buenos Aires, Argentina

tuno de los casos, desarrollo experimental de modelos predictivos, sistemas de alerta temprana y métodos validados de control de vectores y reservorios.<sup>2,5-10</sup>

En la Argentina se han descrito a partir de casos humanos cuatro especies: *Leishmania braziliensis*, *L. amazonensis*, *L. guyanensis* y *L. chagasi*. Las tres primeras, asociadas a leishmaniasis cutánea (LC); la última, a leishmaniasis visceral.<sup>11-16</sup> En los últimos 20 años se han registrado a su vez 25 especies de Phlebotominae, de las cuales *Lutzomyia neivai*, *Lu. whitmani* y *Lu. migonei* han sido incriminadas en la literatura como vectores de *L. braziliensis*, y las dos primeras se encontraron naturalmente infectadas en la Argentina.<sup>17</sup> El reservorio de *L. braziliensis* no se ha identificado, ningún animal cumple los criterios requeridos para ser definido como tal.<sup>5,18</sup> Los datos hasta el momento indican que el perro, aunque altamente susceptible,<sup>19,20</sup> no actuaría como reservorio para la infección de *L. braziliensis* en humanos, dada la baja oferta parasitaria<sup>21</sup> y las diferentes cepas que circulan en humanos y perros.<sup>22</sup>

La LC en el país presentó un incremento significativo de incidencia a partir del primer brote epidémico registrado en 1985-1987. Entonces se generó el Grupo Multidisciplinario para el Estudio de la Leishmaniasis en la Argentina, con agentes del Ministerio de Salud y financiación del TDR/OMS. Estos profesionales impulsaron la creación del Programa Nacional de Leishmaniasis (PNL), que se concretó durante el segundo brote de 1998 (Resolución Secretaría Programas de Salud de la Nación N° 36/99), constituyéndose en sus referentes nacionales. Con el brote del año 2002 se obtuvo financiación para convocar a las reuniones nacionales del PNL y junto a los referentes de las provincias endémicas se generó el Manual de Procedimientos del PNL (Resolución 386/2004 del Ministerio de Salud).

En relación con la leishmaniasis visceral, en 2001 se evaluó el riesgo de transmisión en la Argentina,<sup>23</sup> en 2004 se notificó la presencia del vector en Clorinda (Formosa) frente al foco de Asunción, Paraguay,<sup>24</sup> y en 2006 se describió el primer foco autóctono de LV en la Argentina con casos humanos, caninos y el vector en Posadas, provincia de Misiones.<sup>16,25</sup> Entre las fechas mencionadas también se registraron casos no autóctonos.<sup>26,27</sup>

En el presente trabajo haremos un análisis crítico, desde un enfoque ecoepidemiológico operacional, de la literatura publicada sobre LC en la Argentina a partir del primer brote registrado en 1985-1987. En dicho período también se publicaron investigaciones en: terapias alternativas,<sup>28,29</sup> diagnóstico molecular,<sup>30</sup> determinación molecular de *Lu. neivai*,<sup>31</sup> asociación leishmaniasis-sida,<sup>32</sup> modelos en animales,<sup>33</sup> infecciones *L. braziliensis-Trypanosoma cruzi*,<sup>13,34-37</sup> y evaluación de leishmanicidas *in vitro*.<sup>38</sup> A los artículos en revistas científicas se incorporan a su vez datos inéditos de los autores con el objeto de integrar el cuerpo de conocimientos adquiridos en las últimas tres décadas, en el marco de las estrategias posibles de prevención y control de epidemias de LC en el país. El análisis de los resultados se realizará en tres distintas escalas de tiempo y espacio, y se discutirán las conclusiones en cada escala por separado, para evitar extrapolaciones incorrectas.

## Metodología

Los materiales y métodos empleados se especifican en cada trabajo citado en los resultados y la discusión. Las capturas de flebotomos inéditos se realizaron mediante minitrampas de luz CDC, toda la noche, en sitios georreferenciados y caracterizados desde el punto de vista

ecológico (ambiente, flora) y epidemiológico (antecedentes de casos de LC). Los Phlebotominae capturados se seleccionaron, clarificaron, montaron y determinaron hasta especie mediante microscopio a 40 X según las claves específicas.

## Resultados y discusión

La LC es una enfermedad con ciclos de transmisión estrechamente asociados a variables climáticas, biológicas y culturales, en los que intervienen comunidades de reservorios y vectores. Por ello, en toda investigación ecoepidemiológica sobre la LC, las escalas espaciotemporales de análisis deben ser explícitas, para evitar inferencias más allá de lo que permiten lógicamente los resultados.

Las categorías discriminadas para el estudio de la LC en la Argentina fueron: 1) escala regional/tendencia en el decenio, 2) escala focos epidémicos/asociación anual, 3) escala estación de captura/dinámica diaria-mensual.

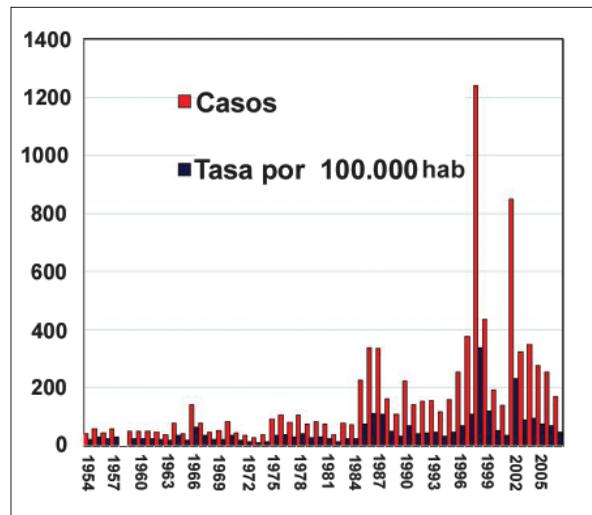


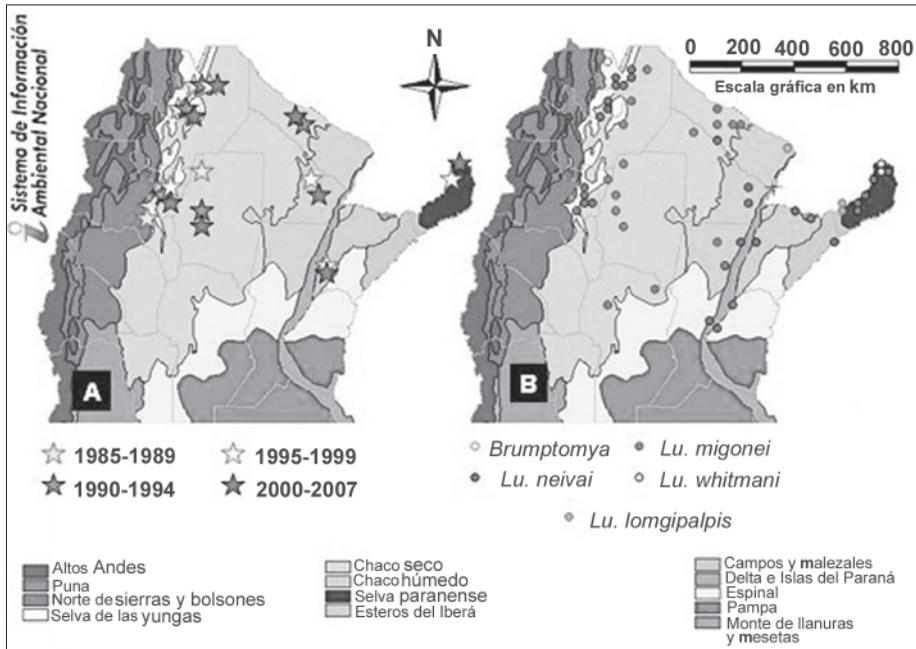
Figura 1. Leishmaniasis tegumentaria en la Argentina, por año, 1954-2007, casos totales y tasa por 100 000 habitantes según registros en Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica (SINAVE).

## Escala regional

En la casuística de LC registrada en el país hasta 1930 la relación de sexos (mujeres:hombres) fue de 0.23, en la notificada en el período 1990-2004 fue de 0.79, mientras que la proporción de menores de 15 años fue de 6.8% y 22.6%, respectivamente. En las décadas 1955-1964, 1975-1984 y 1995-2004 la mediana para el país fue de 45, 90 y 393 casos, respectivamente; el año con mayor incidencia registró 66, 328 y 1 240 casos, en igual orden, y la incidencia acumulada fue 1.21, 2.45 y 5.65, respectivamente.<sup>4,5</sup> Este aumento se manifestó por la paulatina elevación del canal endémico y por brotes epidémicos (Figura 1). La mayor parte de estos brotes incluyó un componente de transmisión peridoméstica.<sup>39</sup>

La distribución geográfica de los episodios epidémicos incorporó sucesivamente las biorregiones de transmisión histórica de Este a Oeste (Figura 2A): si se analiza la secuencia por lustros se observa que al primer brote registrado en el noroeste de Salta entre 1985 y 1987 le sucedieron otros en Jujuy y Tucumán, a lo largo del pedemonte de Las Yungas. En Santiago del Estero (Pellegrini) los casos fueron migrantes provenientes de la zafra salteña. De 1990 a 1994 se notificaron también focos en el Chaco seco, Formosa y Santiago del Estero. Entre 1995 y 1999 ya aparecen casos concentrados en el Chaco húmedo y la

región paranaense, en las provincias de Chaco, Corrientes y Misiones. Finalmente, desde el año 2000 hasta el presente se han notificado focos epidémicos en todas las provincias de transmisión histórica, excepto Santa Fe, donde no se volvieron a registrar casos tras la deforestación de la cuña boscosa. El brote epidémico más austral registrado hasta el momento fue Bella Vista, Corrientes (28° 31' S, 59° 02' O),<sup>40</sup> aunque puede haber casos aislados infectados más al sur.



**Figura 2.** Leishmaniasis en la Argentina según biorregiones. Distribución de brotes epidémicos por sitio y período (A) y de las especies dominantes de Phlebotominae en las capturas estandarizadas (B). Fuente del mapa: SIAN, Secretaría de Ambiente y Desarrollo Sustentable. Fuente de los brotes: SINAVE, Ministerio de Salud e información del REDILA. Fuente de Phlebotominae: capturas REDILA.

En relación con los insectos vectores en la Argentina se citan 25 especies de flebotomos distribuidas en 13 provincias y zona fronteriza (REDILA: 147 000 flebotomos determinados en referencias y datos inéditos de los autores) (Tabla 1).<sup>5,6,18,41,42</sup> Entre estas citas se encuentra la nueva especie *Lu. (Evandromyia) chacoensis*,<sup>43</sup> las nuevas citas para la Argentina *Lu. (Mycropygomyia) peresi*,<sup>44</sup> y *Lu. punctigeniculata*,<sup>45</sup> y la cita del Phlebotominae más austral del mundo, *Oligodontomyia* sp. capturado en Somuncurá (Río Negro 40° 59' S, 66° 40' O).<sup>46,47</sup> Sin embargo, el límite sur registrado hasta el momento de vectores competentes de *Leishmania* corresponde a capturas en Urquiza (Entre Ríos 31° 35' S, 60° 17' O), Cayastá (Santa Fe 31° 12' S, 60° 09' O), Icho Cruz (Córdoba 31° 32' S, 64° 33' O) y Ali Jilan (Catamarca 28° 08' S, 65° 29' O).<sup>5,48</sup>

La distribución de flebotomos por biorregiones muestra diferencias en la composición relativa de las especies, corresponde a diferentes escenarios epidemiológicos (Figura 2B).<sup>9</sup> A) Extremo Noroeste: (Parque Nacional Baritú), sin transmisión, especie dominante zoófila *Brumptomyia* sp. B) Area subtropical del pedemonte de Yungas, Chaco húmedo y selva en galería paranaense y de los grandes ríos de Chaco seco, brotes epidémicos periurbanos/rurales; *Lu. Neivai*, dominante asociada con *Lu. migonei*. C) Chaco seco: transmisión esporádica o agrupada por contacto con «puntos calientes», *Lu. Migonei*, dominante. D) Iguazú: brotes en deforestaciones recientes, *Lu. Whitmani*, dominante, la región paranaense es la más rica en biodiversidad. *Lu. longipalpis* se encontró en los focos de leishmaniasis visceral urbana en Posadas (Misiones) y Clorinda (Formosa).<sup>16,23-25</sup>

En la Argentina las capturas previas a 1950 no registraban *Lu. neivai* en la zona hiperendémica de Salta, pero a partir de la epidemia de 1985-1987 esta especie representa el 98% de los flebotomos asociados a casos humanos, con colectas que pueden superar los 3 000 ejemplares/noche/trampa. De esta manera en la Argentina la presencia de *Lu. neivai* ha sido concurrente con la emergencia del patrón epidémico de transmisión en el pedemonte de Yungas.<sup>49-53</sup> Esta

emergencia de LC y abundancia de *Lu. neivai* también coincide en tiempo y espacio con el incremento de precipitación pluvial,<sup>54,55</sup> aumento que expandió la frontera agrícola generando deforestación extensiva y nuevas formas de uso y ocupación de la tierra.<sup>56</sup>

*Lu. neivai*-*Lu. intermedia* (complejo intermedia) han sido incriminadas como vectores de *L. braziliensis* en diferentes focos de Brasil, siendo poco abundantes en los ambientes primarios y las más abundantes en aquellos modificados por la intervención humana, en hábitats peridomésticos e incluso periurbanos.<sup>57-60</sup> *Lu. neivai* se encontró infectada natu-

ralmente por *L. braziliensis* en la zona del pedemonte de Yungas.<sup>17</sup> Capturas simultáneas en los Parques Nacionales y áreas de influencia del noroeste argentino también han sido coherentes con la hipótesis de la emergencia epidémica ligada a la dominancia y dispersión de *Lu. neivai* «domesticadas», resultado de modificaciones ambientales (datos inéditos). *Lu. migonei*, especie más zoófila, podría actuar en dichos focos como nexo entre el ciclo zoonótico y antroponótico de la LC.<sup>61</sup>

En conclusión, los datos a escala regional sugieren una tendencia creciente de la LC a la transmisión peridoméstica, al aumento progresivo de la incidencia, al aumento de la frecuencia de los brotes epidémicos y su distribución sucesiva en todo el territorio endémico de Oeste a Este. Este aumento fue acompañado por la dispersión y dominancia de *Lu. neivai*, asociada a *Lu. migonei*, en ambientes modificados por el hombre relacionados a cambios climáticos locales. Luego, en la zona hiperendémica, cualquier modificación del paisaje, desde las grandes obras de desarrollo hasta el crecimiento marginal de las ciudades, implica un riesgo concreto de transmisión epidémica. Por ello, dichas intervenciones antrópicas deben incluir la vigilancia de la transmisión de la LC, pudiendo utilizar la abundancia/distribución de *Lu. neivai* como indicador de riesgo. Sin embargo, la vigilancia de casos, el diagnóstico temprano con control de calidad y el tratamiento oportuno estandarizado se deben garantizar al menos en toda la zona endémica endémica.

### Escala foco epidémico

En forma complementaria a las conclusiones a escala regional, el estudio en la escala de foco epidémico/asocia-

ción anual permite caracterizar tres escenarios de transmisión epidémica de LC en la Argentina.<sup>62</sup> Esta tipificación contribuye al desarrollo de modelos de predicción y al diseño de medidas de observación (*monitoring*), vigilancia (*surveillance*), y control, identificando los eslabones más vulnerables del ciclo de transmisión (*risk assessment*). Los escenarios epidémicos de LC en la Argentina inferidos a partir de los estudios de brote fueron: 1) ciclo silvestre/transmisión silvestre, 2) ciclo silvestre/transmisión peridoméstica, 3) ciclo peridoméstico/transmisión peridoméstica rural-periurbano ruralizado-interfase urbana-rural.

**Ciclo silvestre/transmisión silvestre:** Contacto humano-vector (H-V) accidental en zonas de vegetación poco modificada. Sexo y edad de los casos según actividades de riesgo: trabajos forestales, pesca y caza, ecoturismo. Puede existir una proporción alta de úlceras múltiples por picaduras infectivas múltiples al interactuar con un punto caliente de alta transmisión.

#### Brotos registrados:

Salta: Tartagal 1993, trabajadores forestales.<sup>63</sup>

Chaco húmedo: Cancha Larga, ¿1999?, trabajadores forestales.<sup>64</sup>

Formosa: Lomitas 2002, desborde 600 km<sup>2</sup> en área de pesca (Figura 3D).<sup>62,65,66</sup>

Misiones: Perilago Uruguayí 2004, H-V (*Lu. whitmani*) en cortinas de vegetación primaria durante deforestación y desmalezamiento (Figura 3A).<sup>62,67</sup>

Misiones: «2000 hectáreas»-Iguazú 2004-2005, H-V (*Lu. whitmani*) en peridomicilios contiguos a deforestación reciente (datos inéditos).

**Ciclo silvestre/transmisión peridoméstica:** H-V peridoméstico: a) por proximidad de la vivienda a islas de

vegetación con ciclo silvestre, o b) por dispersión-efecto cascada de transmisión al modificar vegetación residual próxima a viviendas. Sexo y edad acorde a transmisión peridoméstica, en el caso de contigüidad espacial la curva de incidencia es regular y estacional; en el caso de generación de brote por modificación ambiental la curva temporal de incidencia semeja a la de una fuente de infección común. Vector: *Lu. neivai*.

#### Brotos registrados:

Jujuy: Vinalito, 1990, asentamiento inmediato a deforestación (Ripoll, comunicación personal).

Chaco: General Vedia, 1996, H-V en galería de Río de Oro.<sup>68</sup>

Salta: Lomitas-Porcelana-Orán, 1998, H-V en ecotono cultivos-pedemonte Yungas visitado por población para recreo, acarreo de agua, leña y caza.<sup>69</sup>

Misiones: Puerto Esperanza, 1998. H-V por deforestación conectada a viviendas por corredor de vegetación colonizable por vectores (Figura 3C).<sup>62,70</sup>

Tucumán: Concepción-Alberdi, 2003, H-V en galería de río Marapa (Figura 3B).<sup>17,71,72</sup>

**Ciclo peridoméstico/transmisión peridoméstica:** Distribución de casos por sexo y edad similar al escenario anterior, distribución de vectores más restringida al ámbito peridoméstico (colonización) y perfil espaciotemporal menos definido. Vector: *Lu. neivai*.

#### Brotos registrados:

Corrientes: Bella Vista, 2003, H-V en borde periurbano con animales silvestres asociados a crecidas de lagunas encadenadas (Figura 3E).<sup>40</sup>

Tucumán: Monteros-Simoca, 2004, H-V peridoméstico

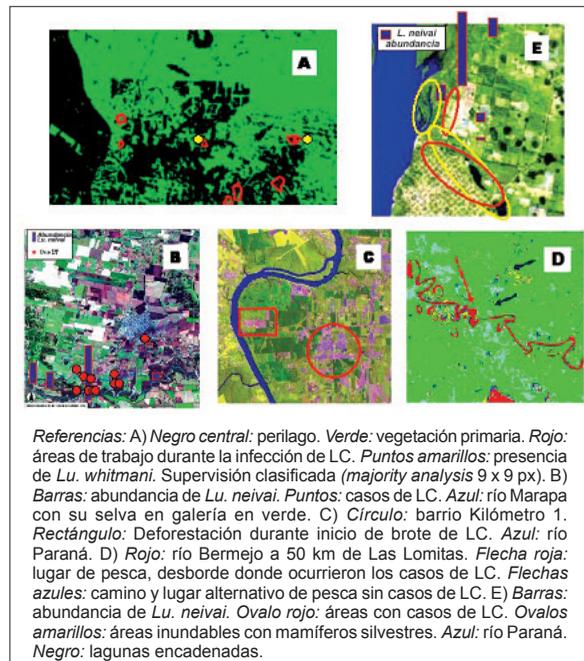
**Tabla 1.** Especies de Phlebotominae capturadas desde 1985 en la Argentina y la zona fronteriza de Paraguay (Itapúa), por especie y por provincia, por profesionales pertenecientes a REDILA y colaboradores.

	Salta	Jujuy	Tucumán	Catamarca	Formosa	Chaco	Santiago del Estero	Santa Fe	Misiones	Itapúa -Py	Corrientes	Córdoba	Río Negro	Buenos Aires
Género <i>Lutzomyia</i>														
<i>Lu. alphabetica</i>									X*	X				
<i>Lu. auraisensis</i>									X*					
<i>Lu. cortezzi-sallei</i> **	X	X	X		X	X	X	X	X	X				X*
<i>Lu. fischeri</i>									X	X	X			
<i>Lu. neivai</i> ***	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X			
<i>Lu. longipalpis</i>					X				X					
<i>Lu. migonei</i>	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X		
<i>Lu. misionensis</i>									X	X	X			
<i>Lu. monticola</i>									X					
<i>Lu. pascalei</i>														
<i>Lu. peresi</i>						X								
<i>Lu. pessoai</i>						X			X	X	X			
<i>Lu. punctigeniculata</i>	X													
<i>Lu. quinquefer</i>	X					X			X					
<i>Lu. shannoni</i>	X	X	X			X			X	X	X			
<i>Lu. sordelli</i>						X								
<i>Lu. torensis</i>						X								
<i>Lu. whitmani</i>									X	X	X			
<i>Oligodontomyia</i> sp.													X	
Género <i>Brumptomyia</i>														
<i>Br. pinto</i>							X		X					
<i>Br. avellari</i>						X			X	X	X			
<i>Br. brumpti</i>						X				X				
<i>Br. guimaresi</i>	X	X							X		X			

\* Referencias históricas, previas a 1950. \*\* Hembras indistinguibles morfológicamente, se encuentran machos de ambas morfoespecies. \*\*\**Lu. neivai* ha sido citada como *Lu. intermedia* o *Lu. intermedia* s.l., hasta la resurrección de *Lu. neivai*, la única de las dos especies presente en la Argentina.<sup>56,57</sup>

rural asociado a manejo de gallineros y corrales de cerdos, expansión del foco Concepción-Alberdi.<sup>62</sup>

Santiago del Estero: San Martín/Loreto/Atamisqui/Silipica, 210 casos estimados entre 1990-1993 (45% subregistro), transmisión doméstica-peridoméstica, asociada a comportamientos de riesgo como dormir a «cielo abierto» y acarreo de agua.<sup>73,74</sup>



**Figura 3.** Focos de transmisión epidémica de leishmaniasis cutánea (LC) en la Argentina. A) perilago Urugua-I-Misiones, 2004. B) J. B. Alberdi-Tucumán, 2003. C) Kilómetro 1-Puerto Esperanza, Misiones, 1998. D) Las Lomitas-Formosa, 2002. E) Bella Vista-Corrientes, 2003. Imágenes satelitales provistas por CONAE.

La escala de análisis foco epidémico permite, como se expresó al comienzo de esta sección, entre otras conclusiones, definir una estrategia preventiva y de control para los distintos escenarios:

**Ciclo silvestre/transmisión silvestre:** El riesgo se centra en la interacción de las personas con las áreas de vegetación poco modificada para subsistencia, trabajo asalariado o recreación. Es necesario, por ello, diseñar medidas de control, estudios entomológicos para definir sitios de riesgo, y antropológicos para comprender las actividades de riesgo desde la perspectiva de los actores y su factibilidad de modificación. Cuando la exposición tiene lugar en el ámbito del trabajo asalariado, la legislación laboral en lo preventivo y asistencial, en el corto y mediano plazo, deberá revisarse, incorporando medidas de seguridad adecuadas y factibles. Según el caso las recomendaciones de prevención incluyen cambios en lugar/calidad de sitios de descanso/campamentos, horarios de trabajo, ropa impregnada con repelente, barreras químicas transitorias.<sup>7,8</sup> Si el riesgo es por actividades recreativas o de subsistencia se debe recordar la microfocalidad de la transmisión: no se recomienda que la gente deje de pescar, sino que cambien el sitio puntual de pesca donde tiene lugar la transmisión por otro.

**Ciclo silvestre/transmisión peridoméstica:** a) Por contigüidad de viviendas a poblaciones silvestres de flebótomos: se debe complementar la perspectiva cultural con la de conocimientos, actitudes y prácticas relacionados con el manejo del ambiente peridoméstico y basura

orgánica, cría de animales domésticos, tenencia de mascotas y control de animales sinantrópicos (p.e. ratas y estructuras de conservación de grano). Las barreras físicas, como áreas parquizadas, pueden mitigar el riesgo. La vigilancia estacional de vectores puede predecir picos de abundancia y ayuda a restringir la estacionalidad de las medidas de protección personal. En ese sentido, los flebótomos no «pican» a través de ningún tipo de tela con malla suficientemente cerrada, por liviana que sea, pero una recomendación de cubrirse brazos y piernas tiene más posibilidad de ser adoptada si se limita a unas semanas de mayor riesgo otoñal que si es comunicada en forma genérica en zonas con altas temperaturas estivales. b) Por modificación ambiental: Se deben exigir estudios de estimación de impacto (*impact assessment*) ante cualquier obra que se realice en el área, como la creación de barrios en las márgenes de poblaciones de la zona hiperendémica, deforestaciones, creación de represas, etc. Las obras deben acompañarse por observación (*monitoring*) de vectores en los sitios con posible incremento de H-V, y vigilancia (*surveillance*) de casos en los sitios modificados, áreas de mitigación y lugares de residencia permanente de los trabajadores involucrados. A los fines del control se pueden implementar barreras físicas y químicas, e intervenciones de efectividad validada con insecticidas en los peridomicilios con transmisión real o potencial. Se deben evitar intervenciones sin sentido biológico (fumigación con aviones, rociado con ultra bajo volumen (ULV) pues las dosis subletales pueden generar movilización de vectores desde sus refugios y aumentar la transmisión.

**Ciclo peridoméstico/transmisión de LC peridoméstica:** Vigilancia continua de vectores en sitios centinela, según modelos predictivos que incorporen datos ambientales, climáticos y culturales como manejo ambiental, peregrinación a sitios de riesgo, etc. Estos modelos permitirán prevenir epidemias mediante intervenciones antivectoriales previas a los picos de transmisión, campañas intensivas de prevención, o mitigar los brotes indicando cuándo y dónde intensificar la detección temprana y tratamiento oportuno de los casos humanos. Se pueden recomendar prácticas preventivas en horarios/actividades de mayor riesgo (cubrirse con ropa/repelentes, usar espirales/pastillas termo-evaporables), modificaciones del peridomicilio (distancia mínima segura entre dormitorio-sitio de dormir de animales, manejo de basura, etc.).

### Escala microfocal

Esta escala de análisis involucra las poblaciones de vectores en los sitios de captura y su dinámica diaria-anual. Los primeros estudios metódicos de este tipo se realizaron en la Argentina en la provincia de Salta, en Embarcación, Pichanal, Orán y zona de influencia.

En Orán se estudió la distribución espacial de vectores de LC en algunos sitios de la ciudad y el anillo periférico. *Lutzomyia neivai* estuvo concentrada en los ambientes del periurbano rural, mientras los sitios urbanos no presentaron flebótomos o éstos fueron escasos (diferencia de tres órdenes de magnitud).

El sitio con mayor abundancia de *Lu. neivai* (Ln) resultó una granja, donde se crían cerdos, próxima a una escuela foco epidémico histórico de LC. Se observaron diferencias significativas de abundancia de Ln según la distancia desde el corral de cerdos, orientación y calidad de refugio: 3 000 Ln en el corral; al Este: 15 metros, bambú, 500 Ln; 51 metros, bananos, 21 Ln; 180 metros, vegetación secundaria, 50 Ln; al Oeste: 56 metros, cítricos, 1 Ln; 200

metros, vegetación secundaria, 4 Ln. Según las condiciones climáticas se obtuvieron 3 000 o 1 Ln en el mismo sitio en días sucesivos. Las diferencias entre sitios y entre días sugieren que las plantas de bambú y banano son estaciones de reposo/refugio para los vectores, y que en los sitios de vegetación secundaria el impacto de la fluctuación climática es menor. Por otro lado, modificaciones como la reducción del número de cerdos o la construcción de un gallinero a 40 metros modificaron el patrón de abundancia significativamente (datos inéditos). Estos resultados son esenciales para definir los criterios operativos de la vigilancia vectorial: elección de sitios centinela, número de sitios por área y frecuencia de captura.

Se realizaron también investigaciones longitudinales en el tiempo a escala microfocal, en Pichanal y Embarcación, para contribuir al desarrollo de modelos predictivos.<sup>75</sup> En ellos la abundancia de Ln se autocorrelacionó en el extradomicilio/vegetación residual, demostrándose un período adulto-adulto cada 5-6 semanas. Entre el extradomicilio y el peridomicilio la correlación resultó significativa cada 10-12 semanas, lo que implica colonización entre la vegetación residual y la peridoméstica. De esta manera Ln se comporta como una metapoblación con recolonizaciones permanentes entre la población fuente y las poblaciones locales extinguidas. Luego, cualquier acción antivectorial realizada en el ambiente peridoméstico, como el rociado con insecticidas, debe considerar el período de recolonización para repetir la intervención. Estos resultados a su vez explican los diferentes escenarios epidemiológicos definidos a escala de foco, con escenarios donde los vectores permanecen en islas residuales, otros donde colonizan esporádicamente el peridomicilio, y finalmente escenarios donde existen poblaciones de vectores peridomésticas permanentes o esporádicas.

Las series de tiempo, al ser analizadas en función de la estacionalidad y variables climáticas, mostraron dos picos anuales de abundancia, uno en la primavera-verano, separado por las lluvias estivales del otro pico en el verano-otoño.<sup>74</sup> Este último es de menor en magnitud pero con mayor proporción de hembras grávidas, hembras que ya se han alimentado de sangre, y por lo tanto con posibilidad de estar infectadas (gravedad de vectores como indicador de riesgo de transmisión). Así, en estas series, el riesgo de LC aumenta con el avance del otoño, hasta que las bajas temperaturas interrumpen la transmisión (Figura 4A). En forma coherente los picos de infección a humanos tienen lugar en verano-otoño, aunque el ciclo intrínseco de la enfermedad hace que usualmente los picos epidémicos se notifiquen en invierno, cuando el máximo de transmisión ya ha ocurrido y no se encuentran vectores en el foco (Figura 4B).

Otros puntos relacionados también con la microfocalidad, además del desfase en el tiempo entre casos humanos y transmisión, desaconsejan la utilización de los datos surgidos a partir de las notificaciones para estudios analíticos y la construcción de modelos.<sup>76</sup> El uso de fichas clínicas como dato secundario puede introducir sesgos de anamnesis, sesgos impuestos por el entrevistador y factores de confusión. El infectado usualmente tiene dificultad para identificar el tiempo y espacio microfocal donde ocurrió la picadura infectiva accidental, poco conspicua, por un insecto no siempre reconocible. El rango del período infección-diagnóstico-notificación es muy disperso debido a la variación del ciclo intrínseco hasta la aparición de síntomas, del tiempo hasta que el paciente reconoce la úlcera de LC como una «lastimadura» que requiere consulta médica, y diferencias en el acceso al sistema sanita-

rio. Algunos de estos sesgos se pueden mitigar mediante entrevistas en profundidad con amplio conocimiento de la ecoepidemiología de la LC en cada foco, pero disminuyendo así la posibilidad de generalizaciones.

Los modelos que se basan en la casuística humana sólo pueden hacerlo en macroescalas de tiempo y espacio, donde los resultados ya no son operativos a escala focal, como asociar LC con pobreza o con el fenómeno de oscilación

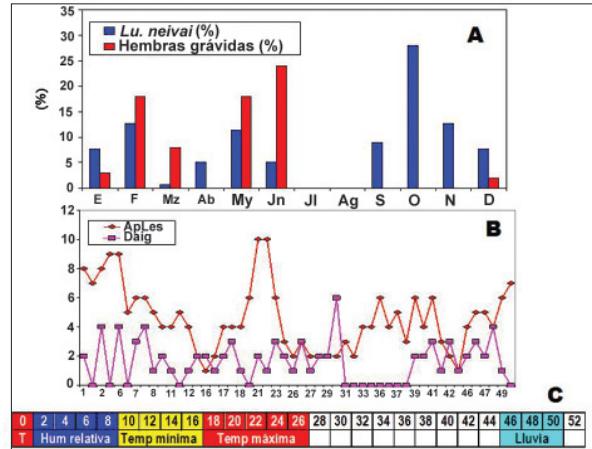


Figura 4. Análisis de series de tiempo en la provincia de Salta 1990/1993 (150 semanas). A) Abundancia anual/mes de *Lu. neivai* (%): individuos totales (barra azul) y hembras grávidas (barra roja). B) Casos de LC/semana notificados por Dr. N. Taranto (SRN Orán, com. Pers.) en la misma serie de tiempo que el gráfico (A) según fecha de notificación (línea violeta) o fecha de aparición de lesión (anamnesis  $\pm$  media móvil 15 días). C) Variables climáticas asociadas significativamente con abundancia de *Lu. neivai* según el lag o número de 0-52 semanas previas a la captura: Hum, humedad; Temp, temperatura.

Sur «El Niño». La determinación explícita de la escala de análisis y un conocimiento apropiado de las características epidemiológicas de la enfermedad son condiciones necesarias para evitar extrapolaciones sin sentido biológico: modelos determinísticos SIR (susceptible-infectado-removido) cuando no existe un componente cierto de recuperación-remoción en *L. braziliensis* (infecciones superpuestas en el tiempo y reactivaciones por nueva infección durante recuperación de la anterior), tasa de reproducción básica ( $R_0$ ) de humanos y perros cuando ninguno actuaría como reservorio de la LC por *L. braziliensis*, análisis de epidemias esporádicas y focales mediante datos derivados de la fluctuación regular endémica de casos, etc.

En relación con las variables climáticas, se observó una asociación significativa de la abundancia de *Lu. neivai* con la temperatura y humedad relativa de 0 a 24 semanas antes, y con la precipitación pluvial en la 46-50 semanas previas (Figura 4C). La relación temperatura/humedad-abundancia de vectores estaría relacionada con los umbrales de actividad/metabolismo de los insectos (0 a 5-6 semanas, un ciclo adulto-adulto), y en tiempos mediatos con condiciones favorables o adversas para sus ciclos reproductivos/metabolismo (20-24 semanas, 4 ciclos adulto-adulto). La explicación biológica para una asociación a 50 semanas es más hipotética: series de tiempo realizadas en sitios próximos a los estudiados, mediante una aproximación analítica semejante, determinaron una asociación entre precipitación pluvial e incendios forestales 46-52 semanas más tarde; la explicación ofrecida por los autores es que las lluvias por encima del promedio histórico extienden el área con cobertura arbórea sobre la herbácea, árboles jóvenes que en la próxima temporada seca son sumamente inflamables.<sup>77</sup> En el caso de la LC no existe relación con el fuego, pero una incremento del área

con árboles puede implicar un incremento del área de cría y colonización de flebotomos (humedad del suelo, sombra, soporte físico, microclima), y un aumento del riesgo en términos de dispersión de reservorios y aproximación a viviendas humanas a las poblaciones de vectores. Este riesgo sería dinámico y no acumulativo, pues esta frontera de árboles avanzaría o retrocedería según el año, precisamente en función de las precipitaciones el año previo. En apoyo a esta hipótesis a partir de datos obtenidos en Pichanal, Salta, se observó también un pico de flebotomos asociado a las lluvias del año anterior en Misiones,<sup>41</sup> y en Bella Vista, Corrientes, la transmisión de LC cutánea que habría generado el brote epidémico ocurrió un año después de un pico extraordinario de lluvias.<sup>40</sup>

## Conclusión

El análisis en la escala de sitio de muestreo sugiere que la distribución de *Lu. neivai* es microfocal, con estructura metapoblacional, recolonización del peridomicilio desde poblaciones fuente, y presenta una dinámica anual bimodal, función de la temperatura y precipitación (diferido hasta un año). Estas características microfocales deben guiar cual-

quier estrategia de control o vigilancia que se proponga para la LC en la Argentina. Mientras la abundancia de vectores, en todas las escalas estudiadas, resultaría el mejor indicador del riesgo de transmisión en tiempo y espacio.

## Agradecimientos y proyección

A los demás referentes del Programa Nacional de Leishmaniasis (PNL), referentes nacionales Adelina Riarte, Tomás Orduña, Angel Sinagra, Silvina Ruvinsky, Concepción Luna, Sergio Sosa-Estani, y a los referentes provinciales, con quienes continuaremos actualizando los aspectos operativos y normativos relativos a la leishmaniasis cutánea y visceral en la Argentina, y colaborando en los estudios de foco.

A los demás miembros de la Red de Investigación de la Leishmaniasis en la Argentina (REDILA), quienes junto al PNL, continuaremos realizando investigaciones operativas, eco-epidemiológicas y ecosistémicas sobre leishmaniasis relacionadas a vectores, reservorios, parásitos, biología molecular y antropología médica. Los miembros actuales de REDILA son: Daniel Salomón (CeNDIE-ANLIS-Ministerio de Salud), Gabriela Quintana, Denise Fuenzalida (Universidad Nacional de Tucumán-INSUE), Juan Rosa, Marina Stein, Enrique Szelag (Universidad Nacional del Nordeste), Javier Liotta, Soraya Acardi, Silvina Collado (LaBiMap-Universidad Nacional del Misiones), Andrea Mastrángelo (Progr. Ecología Humana-Universidad Nacional del Misiones), Cristina Remondegui (Universidad Nacional de Jujuy), Soledad Fernández (Universidad de Buenos Aires-CeNDIE), Soledad Santini (Universidad Nacional de La Plata-CeNDIE), y colaboración de profesionales de la Fundación Mundo Sano, Comisión Nacional de Actividades Espaciales, Universidad Nacional de Córdoba y de La Plata, así como de las direcciones pertinentes de las provincias endémicas, la RED CIPA para América latina, y la Red LeishVacina CYTED junto a investigadores de España, Portugal, Brasil, Venezuela y Perú.

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

- World Health Organization, 2004. Intensified control of neglected diseases: report of an international workshop, Berlin, 10-12 December 2003. World Health Organization, Geneva, (WHO/CDS/CPE/CEE/2004.5).
- Dedet JP. Les Leishmanioses. Paris: ELLIPSE/AUPELF/UREF. 253 pp, 1999.
- Salomón OD. Phlebotominae. En: González A, Villalobos C, Ranaletta MA (eds). Ectoparasitosis Humanas. Buenos Aires: Ediciones Científicas Americanas, pp. 121-144, 2003.
- Salomón OD. Leishmaniasis. En: Cacchione R, Durlach R, Larghi O (eds). Temas de zoonosis II. Buenos Aires: Asociación Argentina de Zoonosis, pp. 281-289, 2004.
- Salomón OD. Psychodidae. En: Claps LE, Debandi G, Roig-Juñent SA (eds). Biodiversidad de artrópodos argentinos Vol. 2. Sociedad Entomológica Argentina, 2008. (en prensa)
- Salomón OD. Vectores de Leishmaniasis. En: Seijo AC, Larghi OP, Rivas M, Sbattini M (eds). Temas de zoonosis y enfermedades emergentes. Asociación Argentina de Zoonosis pp. 264-267, 1998.
- Salomón OD. Control vectorial de leishmaniasis en la región neotropical. Rev Soc Entomol Arg 58:269-275, 1999.
- Salomón OD. Leishmaniasis: estrategias de control de bajo impacto ambiental. Rev Arg Medicina 1:346-354, 1999.
- Salomón OD. Leishmaniasis: vectores y brotes epidémicos en Argentina. En: Salomón OD (ed). Actualizaciones en Artrópodos Sanitaria Argentina. Buenos Aires: Fundación Mundo Sano, pp. 185-196, 2002.
- Salomón OD. Leishmania y Phlebotominae: estrategias de la vida parasitaria. En: Salomón OD (ed). Actualizaciones en artrópodos sanitaria argentina. Buenos Aires: Fundación Mundo Sano, p 197-202, 2002.
- Cuba CA, Torno CO, Ledesma O, Visciarelli E, García S, Prat MI, Costamagna R, Barbieri L, Evans DA. Human cutaneous leishmaniasis caused by Leishmania (Viannia) braziliensis in Santiago del Estero, Argentina: identification of parasites by monoclonal antibodies and isoenzymes. Rev Inst Med Trop Sao Paulo 38:413-421, 1996.
- Segura EL, Juan N, Piquin AL, Cuba CA, Abramo Orrego L, McMahon-Pratt D, Montamat EE, Momen H, Grimaldi G Jr. Molecular and biologic characterization of Leishmania parasites implicated in an epidemic outbreak in northwestern Argentina. Parasitol Res 86:504-508, 2000.
- Frank FM, Fernández MM, Taranto NJ, Cajal SP, Margni RA, Castro E, Thomaz-Soccol V, Malchiodi EL. Characterization of human infection by Leishmania spp. in the Northwest of Argentina: immune response, double infection with Trypanosoma cruzi and species of Leishmania involved. Parasitology 126:31-39, 2003.
- Córdoba Lanús E, Piñero JE, González AC, Valladares B, Lizarralde de Grosso M, Salomón OD. Detection of Leishmania braziliensis in human paraffin-embedded tissues from Tucuman, Argentina by polymerase chain reaction. Mem Inst Oswaldo Cruz 100:187-192, 2005.
- Marco JD, Barroso PA, CalvoPiña M, Kumazawa H, Furuya M, Korenaga M, Cajal SP, Mora MC, Rea MM, Borda CE, Basombrio MA, Taranto NJ, Hashiguchi Y. Species assignment of Leishmania from human and canine American tegumentary leishmaniasis cases by multilocus enzyme electrophoresis in North Argentina. Am J Trop Med Hyg 72:606-611, 2005.
- Salomón OD, Sinagra A, Nevot MC, Barberian G, Paulin P, Estevez JO, Riarte A, Estevez J. First visceral leishmaniasis focus in Argentina. Mem Inst Oswaldo Cruz 103:109-111, 2008.
- Córdoba-Lanús E, Lizarralde de Grosso M, Piñero JE, Valladares B, Salomón OD. Natural infection of Lutzomyia neivai with Leishmania spp. in northwestern Argentina. Acta Tropica 98:1-5, 2006.
- Salomón OD. Phlebotominae - Flebotomos. En: Salomón OD (ed) Artrópodos de Interés Médico en la Argentina. Buenos Aires: Fundación Mundo Sano pp. 67-74, 2005.
- Taranto NJ, Marinconz R, Caffaro CE, Cajal SP, Malchiodi EL. Leishmaniasis mucocutánea en perros naturalmente infectados en Salta, Argentina. Rev Arg Microbiol 32:129-135, 2000.
- Marco JD, Padilla AM, Diosque P, Fernández MM, Malchiodi EL, Basombrio MA. Force of infection and evolution of lesions of canine tegumentary leishmaniasis in northwestern Argentina. Mem Inst Oswaldo Cruz 96:649-652, 2001.
- Padilla AM, Marco JD, Diosque P, Segura MA, Mora MC, Fernández MM, Malchiodi EL, Basombrio MA. Canine infection and the possible role of dogs in the transmission of American tegumentary leishmaniasis in Salta, Argentina. Vet Parasitol 110:1-10, 2002.
- Marco JD, Uezato H, Mimori T, Baroso PA, Korenaga M, Nonaka S, Basombrio MA, Taranto NJ, Hashiguchi Y. Are cytochrome B gene sequencing and polymorphism-specific polymerase chain reaction as reliable as multilocus enzyme electrophoresis for identifying Leishmania spp from Argentina? Am J Trop Med Hyg 75:256-260, 2006.
- Salomón OD, Rossi G, Sosa Estani S, Spinelli G. Presencia de Lutzomyia longipalpis y situación de la leishmaniasis visceral en Argentina. Medicina (Buenos Aires) 61:174-178, 2001.
- Salomón OD, Orellano PW. Lutzomyia longipalpis in Clorinda, Formosa province, an area of potential visceral leishmaniasis transmission in Argentina. Mem Inst Oswaldo Cruz 100:475-476, 2005.
- Salomón OD. Leishmaniasis visceral en Argentina. En: Instituto de Zoonosis Luis Pasteur Buenos Aires (ed). Actualización en Salud Pública. Buenos Aires: Consejo Profesional de Médicos Veterinarios, Royal Canin, p 8-10, 2007.
- Nocito I, Serra E, Montero A. Visceral involvement due to Leishmania mexicana in a patient with acquired immunodeficiency syndrome. Am J Med 113:260-262, 2002.
- Martín-Sánchez J, Navarro-Mari JM, Pasquagliano J, Salomón OD, Morillas-Márquez F. Visceral Leishmaniasis caused by Leishmania infantum in a Spanish patient in Argentina: What is the origin of the infection? Case Report. BMC Infectious Diseases Epub 4:20, 2004.
- Krolewiecki AJ, Romero HD, Cajal SP, Abraham D, Mimori T, Matsumoto T, Juarez M, Taranto NJ. A randomized clinical trial comparing oral azithromycin and meglumine antimoniate for the treatment of American cutaneous leishmaniasis caused by Leishmania (Viannia) braziliensis. Am J Trop Med Hyg 77:640-646, 2007.

# Carcinomas renales poco frecuentes

## *Infrequent renal tumors*



**Luis F. Arias**, Columnista Experto de SIIC  
Profesor Asistente. Departamento de Patología, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia

**Susana Hernández**, Bióloga, Hospital Clínico San Carlos, Madrid, España  
**Wilber J. Martínez**, MD, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia

### Abstract

*In the past 10 years, several infrequent renal tumors have been described; some have been included in the 2004 edition of the WHO classification of renal tumors and others, such as tubulocystic carcinoma, have not been well characterized and studied due to infrequent diagnosis, and therefore were not included in this classification. In this article we describe the current knowledge on mucinous tubular and spindle renal cell carcinoma, renal cell carcinoma associated with Xp11.2 translocation/TFE3 gene fusion, and tubulocystic carcinoma.*

**Key words:** renal carcinoma, Xp11.2 translocation, mucinous tubular carcinoma, spindle cell, tubulocystic

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

### Resumen

En los últimos 10 años se han descrito algunos tumores renales poco frecuentes, algunos de los cuales se han incluido en la nueva clasificación de tumores renales de la Organización Mundial de la Salud (2004); otros, como el carcinoma tubuloquistico, no han sido bien caracterizados y estudiados, en gran parte por lo poco frecuentes, y por lo tanto no se han incluido en dicha clasificación. En este artículo revisamos el conocimiento actual acerca de tres de estos tumores: carcinoma renal mucinoso tubular y de células fusiformes, carcinoma de células renales asociado a la translocación Xp11.2/gen de fusión TFE3 y carcinoma tubuloquistico.

**Palabras clave:** carcinoma renal, translocación Xp11.2, carcinoma mucinoso y tubular, células fusiformes, tubuloquistico

### Introducción

El cáncer renal representa el 2.6% de todos los carcinomas en Estados Unidos<sup>1</sup> y es, por su frecuencia, la séptima neoplasia maligna en hombres y la duodécima en mujeres.<sup>1</sup> En muchos países de Latinoamérica su incidencia está entre 2 y 8 casos/año/100 000 habitantes, la más alta incidencia se encuentra en Uruguay y Argentina.<sup>2</sup> El carcinoma renal es mucho más frecuente en países industrializados de Europa y Norteamérica que en países de África y Asia.

Los carcinomas renales son neoplasias que surgen del epitelio renal tubular o se diferencian hacia él, y representan aproximadamente el 85% de los cánceres de este órgano. El otro 15% está representado por sarcomas, metástasis, linfomas y tumores con diferenciación embrionaria. La presentación clásica incluye la tríada de dolor en el flanco, hematuria y masa abdominal palpable; sin embargo, en la actualidad muy pocos casos se presentan con esta tríada. Alrededor del 50% de casos se detectan ahora como hallazgos incidentales en estudios imagenológicos realizados por síntomas inespecíficos, estudios de hipertensión arterial u otras razones.<sup>3</sup> Otros síntomas asociados con su presentación son fatiga, pérdida de peso y anemia.

En los años setenta la clasificación histológica de los carcinomas renales se limitaba sólo a una distinción entre carcinomas con citoplasma claro: *carcinoma de células claras*, y carcinomas con citoplasma de aspecto granular: *carcinoma de células granulares*. Esta clasificación tenía poca utilidad para el manejo del paciente, el pronóstico y para entender la patogénesis de los carcinomas. Un mayor co-

nocimiento de las características clínicas y un mayor refinamiento en la observación de rasgos morfológicos permitió ampliar estas categorías para incluir los carcinomas papilar, cromóforo, de conductos colectores (de Bellini) y el indiferenciado, y a su vez eliminar el "carcinoma de células granulares" como un tipo específico; esta clasificación es conocida como la Clasificación de Heidelberg.<sup>4</sup> El avance en las pruebas moleculares, un conocimiento mayor de los tipos histológicos y un estudio más minucioso de casos con características morfológicas poco frecuentes llevó a plantear una nueva clasificación de carcinomas renales que permitiera incluir en categorías diferentes tumores con características clínicas, moleculares o morfológicas propias. Es así como en 2004 se publica la clasificación de la OMS<sup>2</sup> que incluye el carcinoma tubular mucinoso y de células fusiformes, el asociado a la translocación Xp11.2, el medular y el asociado a neuroblastoma. Aun así queda otro carcinoma que por lo poco frecuente y poco estudiado no ha sido incluido en esta clasificación: el carcinoma tubuloquistico.

La presente revisión se centra en tres de estos carcinomas poco frecuentes y de reciente descripción, haciendo especial referencia a los trabajos publicados en los últimos dos años y a nuestra experiencia con ellos. Si bien aún no están completamente caracterizados desde el punto de vista molecular, son neoplasias con rasgos morfológicos y clínicos que permiten diferenciarlas entre sí y de las demás neoplasias renales.

### Carcinoma renal tubular mucinoso y de células fusiformes

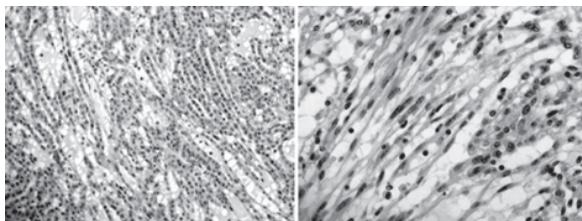
También se lo ha llamado, en artículos publicados antes de 2004, *neoplasia epitelial renal mixoide de bajo grado (low-grade myxoid renal epithelial neoplasm)*,<sup>5</sup> *carcinoma renal de células cúbicas y fusiformes (spindle and cuboidal renal cell carcinoma)*<sup>6</sup> y *carcinoma de células fusiformes*

Recepción: 28/4/2008 - Aprobación: 14/10/2008  
Primera edición: www.siicsalud.com: 30/10/2008

**Patrocinio:** Este trabajo ha sido realizado en el Departamento de Anatomía Patológica del Hospital Clínico San Carlos de Madrid, gracias al apoyo de la Dra. Julia Blanco y la bióloga Susana Hernández.

**Enviar correspondencia a:** Luis F. Arias. Departamento de Patología, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, carrera 51D, No. 62-29, Medellín, Colombia  
luisfer\_uda@yahoo.com

de bajo grado (*low-grade spindle cell carcinoma*).<sup>7</sup> Es una lesión con características citológicas de bajo grado (grado 2 de Fuhrman) que mezcla áreas con aspecto tubular y sólido en medio de un estroma mixoide, con áreas sólidas fusocelulares. Las áreas tubulares presentan células cúbicas, con citoplasma débilmente eosinofílico, núcleos redondos, homogéneos, con nucléolo pequeño o no visible, poco pleomorfismo y escasas mitosis. Hay un estroma de aspecto mixoide o mucinoso (puede ser focal) que da positivo con tinciones para mucinas ácidas. Las áreas fusocelulares muestran células con citoplasma y núcleos elongados, aspecto homogéneo, sin anaplasia, no hay características verdaderamente sarcomatoides, y escasas o ninguna mitosis identificable. La lesión es poco infiltrativa y no hay desmoplasia<sup>8-10</sup> (Figura 1). En estudios citológicos por aspirado se hallan células redondas u ovals mezcladas con células fusiformes y estroma con aspecto mixoide.<sup>11,12</sup> Algunos casos presentan características histológicas inusuales como áreas focales con formación de papilas, túbulos con cambio oncocítico, focos de células claras o cuerpos de psamoma.<sup>13</sup>



**Figura 1.** Carcinoma renal mucinoso tubular y de células fusiformes. A la izquierda se observan células poligonales con núcleos redondeados que se disponen formando túbulos, hay material extracelular basófilo que tiene aspecto mucinoso. Obsérvese el poco pleomorfismo nuclear. A la derecha, a mayor aumento, se observan células poligonales y células elongadas (fusiformes), todas con poco pleomorfismo. Ambos tipos de células tienen el mismo inmunofenotipo (hematoxilina-eosina, aumento original: izquierda, X200; derecha, X400).

Es muy importante reconocer las áreas fusocelulares, las cuales pueden confundirse con áreas sarcomatoides en cualquier otro carcinoma renal. Las áreas sarcomatoides implican alto grado citológico, mayor pleomorfismo, actividad mitótica y, en muchos casos, áreas de necrosis. Por el contrario, en el carcinoma tubular mucinoso y de células fusiformes el aspecto es poco pleomórfico y puede recordar el de un sarcoma de bajo grado, con escasas mitosis. Recientemente, Pillary y col.<sup>14</sup> describieron un caso de carcinoma tubular mucinoso y de células fusiformes con áreas verdaderamente sarcomatoides, de alto grado; algo que no es de extrañar ya que han sido descritas áreas sarcomatoides en todos los tipos de carcinomas renales. Este es el primer caso informado de este tipo histológico de tumor con diferenciación sarcomatoide.

Algunos autores han propuesto que se trata de lesiones originadas en las células de la parte distal de la nefrona o del asa de Henle, o diferenciadas hacia ellas;<sup>5</sup> sin embargo otros trabajos, incluso nuestros,<sup>9</sup> no respaldan esta hipótesis. Recientemente Shen y col.<sup>15</sup> y Paner y col.,<sup>16</sup> basados en la frecuente expresión de alfa-metilacil-CoA racemasa y CD15, han sugerido diferenciación hacia epitelio de la parte proximal de los túbulos. Estos mismos autores han encontrado un perfil de inmunohistoquímica muy similar al del carcinoma papilar renal y plantean la posibilidad de que se trate de una variante morfológica de este tumor.<sup>15,16</sup> Otros autores, basados en estudios moleculares, contradicen esta hipótesis.<sup>17</sup>

Por inmunohistoquímica hay positividad para CK7, AE1/AE3 (cóctel de CK) y CAM 5.2; negatividad para CEA, CD10, villina, CK20 y RCC. Hay expresión variable de

S-100, EMA, vimentina, *Ulex europeus*, CK8, CK18, CK19 y CD15. Con el marcador Ki67 (MIB 1) el índice de proliferación celular es usualmente menor del 1%. La expresión de marcadores por IHQ es similar en células cúbicas y fusiformes, comprobando el mismo origen y diferenciación en ambos tipos de células, a pesar de su aspecto citológico diferente.<sup>5,8,9,16</sup>

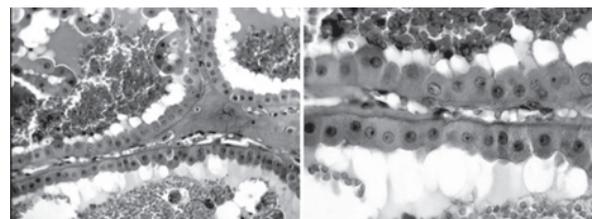
Por microscopia electrónica se evidencian, en las células fusiformes, desmosomas, borde microvellosos y tonofilamentos; estos hallazgos también confirman el origen epitelial de estas células.<sup>8</sup> Con hibridación *in situ* por fluorescencia (FISH) e hibridación genómica se encuentra combinación de pérdidas cromosómicas del 1, 4, 6, 8, 13, 14 y ganancias del 7, 11, 16, 17, sin identificarse un patrón citogenético característico del tumor como en el carcinoma convencional o el papilar.<sup>8</sup>

Este tumor tiene un comportamiento poco agresivo; hasta el presente sólo se ha documentado metástasis en un caso (aproximadamente el 1%).<sup>18</sup> En nuestro centro este tumor representa un poco menos del 1% de los carcinomas renales.<sup>9</sup>

### Carcinoma renal tubuloquístico

Es un tumor muy poco frecuente que no ha sido incluido en la nueva clasificación de la OMS<sup>2</sup> debido a lo poco estudiado desde el punto de vista morfológico y molecular. En la literatura, casos con las características morfológicas de este tumor han sido relacionados con el carcinoma de conductos colectores (o carcinoma de conductos de Bellini) y algunos casos han sido publicados como "carcinoma de conductos colectores de bajo grado".<sup>19,20</sup> La lesión está formada por células poco pleomórficas y sin anaplasia. Son carcinomas con muy buen pronóstico, sólo han sido descritos algunos casos de metástasis.<sup>21</sup> Otro hallazgo muy interesante, cuya razón se desconoce, es que presentan un claro predominio en hombres, por ejemplo, en la serie publicada por Azoulay y col.<sup>22</sup> todos sus 11 casos fueron en pacientes de sexo masculino.

En 2004 Amin y col.<sup>23</sup> presentaron una serie de 29 tumores con el nombre de carcinoma tubuloquístico del riñón. Microscópicamente estos tumores presentan una arquitectura de túbulos, muchos de los cuales aparecen dilatados y con un aspecto quístico, estos túbulos y quistes están separados por delgados tabiques de estroma fibroso y el epitelio está formado por células columnares o cúbicas con citoplasma eosinofílico que en algunas áreas muestra una apariencia en "tachuela" (*hobnail*) (Figura 2). Los núcleos son redondos u ovals con nucleolos. Suelen ser grado 2 de Fuhrman. No suele haber necrosis y las figuras mitóticas son muy escasas o ausentes. No se detectan áreas de células claras ni formación de verdaderas papilas.



**Figura 2.** Carcinoma tubuloquístico. La neoplasia está formada por células que se disponen en túbulos y cavidades de tamaño variable, algunas formando verdaderos quistes observables macroscópicamente. Estas células son poligonales y su citoplasma tiende a sobresalir hacia la luz de los túbulos y quistes dando un aspecto descrito como "en tachuela", como se observa en estas dos microfotografías. Los núcleos son homogéneos y poco pleomórficos. El tejido entre los quistes no contiene parénquima renal. En este caso algunas de las cavidades contenían material proteináceo y sangre, como puede verse en ambas imágenes (tricrómico de Masson, aumento original: izquierda, X200; derecha, X400).

Macroscópicamente la lesión es bien delimitada, aunque no encapsulada, y al corte presenta un aspecto en burbujas o en esponja, a veces con quistes traslúcidos que tienen líquido claro.

Por inmunohistoquímica el tumor suele expresar algunos marcadores de diferenciación tubular proximal: CD10, CD15 y P504S; de diferenciación tubular distal: CK19, y de células intercaladas de conductos colectores: parvalbumina.<sup>22,24</sup>

Por microscopia electrónica las células tumorales muestran muchas microvellosidades apicales que semejan el borde en cepillo de túbulos proximales, pero también presentan microvellosidades cortas e interdigitación citoplasmática similares a las que se encuentran en células intercaladas de conductos colectores.<sup>24</sup> Estas observaciones indican una diferenciación tubular aberrante (no encontrada en células renales normales). Sin embargo, esta combinación de características de túbulos proximales y distales ha sido descrita también en otros tumores epiteliales renales, lo que indica que esta diferenciación aberrante puede ser común en neoplasias epiteliales renales independientemente de su origen o diferenciación.<sup>22,25</sup>

En un estudio publicado por Yang y col.,<sup>26</sup> los autores encuentran que con frecuencia estos tumores están asociados a carcinomas o adenomas renales papilares (concomitantes) y que por pruebas moleculares es frecuente encontrar ganancias del cromosoma 17, un hallazgo característico del carcinoma papilar; sin embargo, a diferencia de éste, en el carcinoma tubuloquístico no detectaron ganancias del cromosoma 7.

En el diagnóstico diferencial debemos considerar el carcinoma renal multiquístico, en éste debemos encontrar cavidades tapizadas por células claras, no presentes en el carcinoma tubuloquístico. El nefroma quístico es una lesión que puede presentarse en niños y adultos de edad media, macroscópicamente puede ser muy similar al carcinoma tubuloquístico, pero microscópicamente presenta un epitelio cúbico o aplanado, sin el característico citoplasma eosinofílico del carcinoma tubuloquístico, además puede presentar elementos heterólogos, como músculo y cartilago, en el estroma. Algunos oncocitomas pueden tener arquitectura tubuloquística difícil de diferenciar del carcinoma tubuloquístico; sin embargo, las células del oncocitoma son más cúbicas, con núcleos redondos centrales y es frecuente en estos tumores encontrar algunas áreas sólidas, además son negativos para CK7 y CD10.<sup>27</sup> El oncocitoma renal es considerablemente más frecuente que el carcinoma tubuloquístico y, en nuestra opinión, es el principal diagnóstico diferencial, lo que debe llevarnos a pensar en el carcinoma tubuloquístico es la arquitectura completamente quística y papilar, sin nidos y sin estroma mixoide o hialino, muy frecuentes en el oncocitoma. Aun así, hay casos de muy difícil clasificación. Por fortuna, aun siendo el oncocitoma un tumor benigno y el carcinoma tubuloquístico un tumor maligno (aunque con bajo potencial metastásico) el tratamiento es similar: resección quirúrgica completa. La quimioterapia no es utilizada en el tratamiento de ninguno de estos dos tumores.

En conclusión, el carcinoma renal tubuloquístico es un tumor poco frecuente formado por túbulos y quistes revestidos por células epiteliales eosinofílicas, frecuentemente con aspecto en "tachuela", histología de bajo grado, claro predominio masculino y muy buen pronóstico. Su histogénesis es incierta y presenta un fenotipo ambiguo de células de túbulos proximales y distales. Debido al poco número de casos descritos y a que no se ha caracterizado completamente desde el punto de vista molecular, aún no

ha sido incluido en la clasificación de tumores renales de la OMS. Es muy probable que en una próxima modificación de dicha clasificación aparezcan como un tipo histológico bien definido. En nuestra serie de 400 tumores renales epiteliales (Hospital Clínico San Carlos, Madrid, España) sólo tenemos uno con estas características morfológicas.

### **Carcinoma de células renales asociado con translocación Xp11.2 (gen de fusión TFE3)**

Estos carcinomas también son poco frecuentes y se han descrito predominantemente en niños. Se estima que aproximadamente una tercera parte de los carcinomas renales diagnosticados en niños están relacionados con esta translocación;<sup>28,29</sup> en adultos no se conoce esta proporción, pero es considerablemente menor. Las translocaciones que comprometen Xp11.2 se han descrito inicialmente en el sarcoma alveolar de partes blandas. El gen localizado en Xp11.2 es el TFE3, un miembro de la familia del "factor de transcripción de la microftalmia" (MITF);<sup>30</sup> los genes de esta familia codifican factores de transcripción del tipo *helix-loop-helix* y *leucine-zipper* que ligan ADN como dímeros.<sup>30,31</sup> Otros miembros de esta familia incluyen TFEB y TFEC, de los cuales al menos uno (TFEB) ha sido relacionado con otro carcinoma de células renales recientemente reconocido.<sup>32</sup> La fusión del TFE3 puede darse con varios genes, dependiendo de la localización exacta de la translocación. Se han descrito 4 genes que se fusionan con el TFE3: PRCC (1q21), ASPL (17q25), PSF (1p34) y NonO (Xq12).<sup>33-36</sup>

Macroscópicamente estos tumores suelen presentarse como masas de tamaño variable, pero en muchos casos se describen masas grandes, con hemorragia y necrosis, usualmente rodeadas por una pseudocápsula. El gran tamaño de las masas renales al momento del diagnóstico podría hacer pensar que este tamaño tumoral se correlaciona con peor pronóstico, aun así, en las primeras descripciones de estos tumores se hablaba de lesiones poco agresivas desde el punto de vista de mortalidad y metástasis a distancia.<sup>28</sup> Histológicamente se evidencia proliferación de células con citoplasma claro, eosinofílico granular o una mezcla de ambas. En muchos casos las células tienen un citoplasma de tamaño mediano, pero en otros hay un citoplasma muy voluminoso. Los núcleos pueden ser relativamente homogéneos (grado 2 de Fuhrman) o pueden tener un notorio incremento del tamaño, con nucleolos prominentes (grados 3 y 4 de Fuhrman). Estas células pueden adoptar una configuración sólida, en sábanas, en nidos o nódulos, o mostrar un patrón alveolar. En algunos casos hay formación de pseudopapilas o, incluso, formación de verdaderas papilas con un tallo fibrovascular. El estroma suele mostrar una rica vascularización. Es poco usual encontrar formación de túbulos por las células neoplásicas. En algunos casos se describen glóbulos hialinos eosinofílicos en el estroma, estos nódulos podrían corresponder a agregados de material de la membrana basal.<sup>32</sup> Otra característica frecuente es la presencia de calcificaciones laminadas redondeadas: cuerpos de psamoma (del griego, arena).

Por inmunohistoquímica el diagnóstico se basa en la positividad nuclear para TFE3, esta tinción suele ser difusa: en aproximadamente el 80% de células tumorales.<sup>37</sup> También se describe positividad citoplasmática para vimentina y CD10, al igual que en los carcinomas renales de células claras. La inmunomarcación para citoqueratinas es usualmente negativa, aunque puede expresar algunos tipos; también son tumores negativos para desmina, actina

y HMB45.<sup>37</sup> Independientemente de la inmunomarcación para otros marcadores tumorales, es la positividad para TFE3 la que permite hacer el diagnóstico.

Aunque inicialmente considerado un tumor indolente,<sup>28</sup> cada vez hay más informes que muestran un curso agresivo, con metástasis y mortalidad. Se ha considerado que estos tumores son más agresivos clínicamente cuando se diagnostican en pacientes adultos, sin embargo, es posible que en adultos jóvenes la neoplasia se haya empezado a desarrollar desde la niñez, pero debido a que muchos tumores no producen síntomas y crecen lentamente, sólo se los diagnostica años después. Es también posible que esta diferencia en el comportamiento clínico de acuerdo con la edad de presentación implique algún factor desconocido aún.<sup>37</sup>

En nuestra serie de 400 tumores renales epiteliales tenemos un carcinoma de este tipo en una mujer de 17 años. Un caso más lo hemos recibido por interconsulta de otro centro, éste provenía de una mujer de 19 años. En ambos casos la lesión fue una masa de más de 10 cm de diáme-

tro, en ambos casos se hallaron metástasis en ganglios linfáticos regionales y, en la segunda paciente, metástasis pulmonares. Con resección y quimioterapia la primera paciente está libre de enfermedad dos años después del diagnóstico. De la segunda desconocemos su evolución.

Debido al aspecto morfológico algo heterogéneo, es probable que muchos casos diagnosticados como carcinomas renales de células claras presenten esta translocación, por lo que algunos autores plantean la necesidad de hacer inmunohistoquímica para TFE3 en todos los carcinomas renales de células claras. Hasta ahora, en muchos centros, sólo se realiza esta técnica en carcinomas renales de niños y adultos jóvenes, o en casos con una morfología "atípica", principalmente si hay células claras voluminosas, cuerpos de psamoma o un aspecto poco habitual, aunque parece que en la actualidad estos criterios son poco confiables y quizá la conducta más adecuada es el uso generalizado de la inmunotinción para TFE3. Muchos creemos que de usarse esta técnica en todos los carcinomas renales el diagnóstico de este tipo de carcinoma renal aumentaría considerablemente.

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

- Jemal A, Murray T, Ward E y col. Cancer statistics, 2005. *CA Cancer J Clin* 55:10-30, 2005.
- Eble JN, Sauter G, Epstein JI, Sesterhenn IA (Eds). World Health Organization classification of tumours. Pathology and genetics of tumours of the urinary system and male genital organs. Lyon: IARC Press, 2004.
- Cohen HT, McGovern FJ. Renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 353:2477-2490, 2005.
- Kovacs G, Akhtar M, Beckwith BJ y col. The Heidelberg classification of renal cell tumours. *J Pathol* 183:131-133, 1997.
- Parwani AV, Husain AN, Epstein JI, Beckwith JB, Argani P. Low-grade myxoid renal epithelial neoplasms with distal nephron differentiation. *Hum Pathol* 32:506-512, 2001.
- Hes O, Mora M, Perez-Montiel DM y col. Spindle and cuboidal renal cell carcinoma, a tumour having frequent association with nephrolithiasis: report of 11 cases including a case with hybrid conventional renal cell carcinoma/spindle and cuboidal renal cell carcinoma components. *Histopathology* 41:549-555, 2002.
- Lloreta J, Corominas JM, Munné A y col. Low-grade spindle cell carcinoma of the kidney. *Ultrastruct Pathol* 22(1):83-90, 1998.
- Srigley JR. Mucinous tubular and spindle cell carcinoma. En: Eble JN, Sauter G, Epstein JI, Sesterhenn IA, editores. World Health Organization classification of tumours. Pathology and genetics of tumours of the urinary system and male genital organs. Lyon, IARC Press, p. 40, 2004.
- Arias LF, Blanco J, Hernández S, Bocardo G, González L. Características inmunofenotípicas y clínicas del carcinoma renal mucinoso tubular y de células fusiformes. *Actas Urol Esp* 30:649-654, 2006.
- Kuroda N, Toi M, Hiroi M, Shuin T, Enzan H. Review of mucinous tubular and spindle-cell carcinoma of the kidney with a focus on clinical and pathobiological aspects. *Histol Histopathol* 20:221-224, 2005.
- Owens CL, Argani P, Ali SZ. Mucinous tubular and spindle cell carcinoma of the kidney: cytopathologic findings. *Diagn Cytopathol* 35:593-596, 2007.
- Otani M, Shimizu T, Serizawa H, Nagashima Y. Mucinous tubular and spindle cell carcinoma of the kidney: Report of a case with imprint cytologic features. *Acta Cytol* 50:680-682, 2006.
- Fine SW, Argani P, DeMarzo AM y col. Expanding the histologic spectrum of mucinous tubular and

- spindle cell carcinoma of the kidney. *Am J Surg Pathol* 30:1554-1560, 2006.
- Pillay N, Ramdial PK, Cooper K, Batuuule D. Mucinous tubular and spindle cell carcinoma with aggressive histomorphology-a sarcomatoid variant. *Hum Pathol* 2008 (en prensa).
- Shen SS, Ro JY, Tamboli P y col. Mucinous tubular and spindle cell carcinoma of kidney is probably a variant of papillary renal cell carcinoma with spindle cell features. *Ann Diagn Pathol* 11:13-21, 2007.
- Paner GP, Srigley JR, Radhakrishnan A y col. Immunohistochemical analysis of mucinous tubular and spindle cell carcinoma and papillary renal cell carcinoma of the kidney: significant immunophenotypic overlap warrants diagnostic caution. *Am J Surg Pathol* 30:13-19, 2006.
- Cossu-Rocca P, Eble JN, Delahunt B y col. Renal mucinous tubular and spindle carcinoma lacks the gains of chromosomes 7 and 17 and losses of chromosome Y that are prevalent in papillary renal cell carcinoma. *Mod Pathol* 19:488-493, 2006.
- MacLennan G, Farrow GM, Bostwick DG. Low-grade collecting duct carcinoma of the kidney: Report of 13 cases of low-grade mucinous tubulocystic renal carcinoma of possible collecting duct origin. *Urology* 50:679-684, 1997.
- Srigley JR, Eble JN. Collecting duct carcinoma of kidney. *Semin Diagn Pathol* 15:54-67, 1998.
- Farah R, Ben-Izhak O, Munichor M, Cohen H. Low-grade renal collecting duct carcinoma. A case report with histochemical, immunohistochemical, and ultrastructural study. *Ann Diagn Pathol* 9:46-48, 2005.
- MacLennan GT, Bostwick DG. Tubulocystic carcinoma, mucinous tubular and spindle cell carcinoma, and other recently described rare renal tumors. *Clin Lab Med* 25:393-416, 2005.
- Azoulay S, Vieillefond A, Paraf F y col. Tubulocystic carcinoma of the kidney: a new entity among renal tumors. *Virchows Arch* 451:905-909, 2007.
- Amin MB, MacLennan GT, Paraf F y col. Tubulocystic carcinoma of the kidney: clinicopathologic analysis of 29 cases of a distinctive rare subtype of renal cell carcinoma. *Mod Pathol* 17:137A, 2004.
- Radhakrishnan A, MacLennan GT, Hennigar RA y col. Ultrastructural and immunohistochemical (IHC) appraisal of tubulocystic carcinoma (TCCA) of the kidney: histogenetic and diagnostic implications. *Mod Pathol* 18:160A, 2005.

- Silva FG, Nadasdy T, Laszik Z. Immunohistochemical and lectin dissection of the human nephron in health and disease. *Arch Pathol Lab Med* 117:1233-1239, 1993.
- Yang XJ, Zhou M, Hes O y col. Tubulocystic carcinoma of the kidney: clinicopathologic and molecular characterization. *Am J Surg Pathol* 32:177-187, 2008.
- Arias LF, Hernández S, Bocardo G y col. Estudios auxiliares en el diagnóstico diferencial de tumores epiteliales renales con células granulares. *Actas Urol Esp* 32:194-201, 2008.
- Argani P, Ladanyi M. Renal carcinomas associated with Xp11.2 translocations/TFE3 gene fusions. In: Eble JN, Sauter G, Epstein JI, et al, eds. Pathology and genetics of tumours of the urinary system and male genital organs. Lyon, France: IARC Press; pp. 37-38, 2004.
- Argani P, Olgac S, Tickoo SK y col. Xp11.2 translocation renal cell carcinoma in adults: expanded clinical, pathologic, and genetic spectrum. *Am J Surg Pathol* 31:1149-1160, 2007.
- Hemesath TJ, Steingrimsson E, McGill G y col. Microphthalmia, a critical factor in melanocyte development, defines a discrete transcription factor family. *Genes Dev* 8:2770-2780, 1994.
- Beckmann H, Su LK, Kadesch T. TFE3: a helix-loop-helix protein that activates transcription through the immunoglobulin enhancer muE3 motif. *Genes Dev* 4:167-179, 1990.
- Argani P, Hawkins A, Griffin CA y col. A distinctive pediatric renal neoplasm characterized by epithelioid morphology, basement membrane production, focal HMB45 immunoreactivity, and t(6;11)(p21.1;q12) chromosome translocation. *Am J Pathol* 158:2089-2096, 2001.
- Argani P, Antonescu CR, Illei PB y col. Primary renal neoplasms with the ASPL-TFE3 gene fusion of alveolar soft part sarcoma: a distinctive tumor entity previously included among renal cell carcinomas of children and adolescents. *Am J Pathol* 159:179-192, 2001.
- Argani P, Antonescu CR, Couturier J y col. PRCC-TFE3 renal carcinomas: morphologic, immunohistochemical, ultrastructural, and molecular analysis of an entity associated with the t(X;1)(p11.2;q21). *Am J Surg Pathol* 26:1553-1566, 2002.
- Weterman MA, Wilbrink M, Geurts van Kessel A. Fusion of the transcription factor TFE3 gene to a novel gene, PRCC, in t(X;1)(p11;q21)-positive papillary renal cell carcinomas. *Proc Natl Acad Sci USA* 93:15294-15298, 1996.

# La asociación del calcio sérico con la resistencia a la insulina y la función de las células beta es dependiente del nivel de glucemia

## *Association of serum calcium with insulin resistance and beta-cell function is glucose level-dependent*

Guang Sun, Columnista Experto de SIC

Associate Professor. Memorial University of Newfoundland, St. John's, Canadá

### Abstract

Serum calcium ( $\text{Ca}^{++}$ ) concentration has been associated with the variation of insulin resistance and  $\beta$ -cell function in both the general population and diabetic patients. However, it is not clear if this effect differs in people with different fasting glucose status since high glucose can modify insulin secretion and insulin resistance. The present study was designed to investigate the correlation between serum total  $\text{Ca}^{++}$  concentration and phenotypes of glucose metabolism according to fasting glucose levels in control of confounding factors in an adult population. A total of 1 525 subjects from the province of Newfoundland and Labrador, Canada participated in the study. The correlations between serum total  $\text{Ca}^{++}$  and 1) fasting serum glucose, 2) fasting serum insulin, 3) insulin resistance, and 4)  $\beta$ -cell function were analyzed according to fasting glucose concentration: a group with normal fasting glucose (NFG < 5.6 mmol/l) and a group with impaired fasting glucose plus diabetes (IFG/D = 5.6 mmol/l). Subjects with thyroid disorders were excluded from both groups. Our data showed glucose level-dependent associations. In NFG subjects, serum  $\text{Ca}^{++}$  was positively correlated with glucose ( $r = 0.23$ ,  $p < 0.0001$ ), and negatively with  $\beta$ -cell function ( $r = -0.16$ ,  $p < 0.0001$ ). While in IFG/D subjects, serum  $\text{Ca}^{++}$  was positively correlated with insulin and insulin resistance ( $r = 0.22$  and  $0.23$ , and  $p < 0.004$  and  $< 0.002$  respectively). Subjects with low calcium levels had the lowest concentration of glucose and the highest  $\beta$ -cell function, whereas subjects with high calcium levels had the highest concentration of glucose and the lowest  $\beta$ -cell function in NFG subjects. This relationship remained true after calcium was adjusted for 25-OH vitamin D and parathyroid hormone in a subgroup of women ( $\text{Ca}^{++}$  vs. glucose:  $r = 0.37$  and  $p = 0.001$ ;  $\text{Ca}^{++}$  vs.  $\beta$ -cell function:  $r = -0.21$  and  $p < 0.05$ ). In summary, the association between serum total  $\text{Ca}^{++}$ , insulin resistance and  $\beta$ -cell function is glucose level-dependent. In NFG subjects,  $\text{Ca}^{++}$  is related to lower  $\beta$ -cell function and high glucose concentration, while in IFG/D subjects, it is related to high insulin resistance.

**Key words:** serum calcium, insulin resistance,  $\beta$ -cell function, glucose concentration-specific associations



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

Recepción: 29/5/2007 - Aprobación: 26/12/2007

**Patrocinio:** Este estudio fue patrocinado en parte por *Canadian Foundation for Innovation* (CFI), y por *Canadian Institute for Health Research* (CIHR) (MMA-66934), beca del Dr. Guang Sun.

**Agradecimiento:** El autor agradece el respaldo de las personas que participaron en este estudio, así como a los miembros del laboratorio del *Health Sciences Centre*.

**Enviar correspondencia a:** Guang Sun. Memorial University of Newfoundland, A1B 3X6, St. John's, Canadá  
gsun@mun.ca

### Resumen

La concentración del calcio sérico ( $\text{Ca}^{++}$ ) se asocia con la variación de la resistencia a la insulina y la función de las células beta, tanto en la población general como en los pacientes diabéticos. No obstante, no es claro si este efecto difiere en los sujetos con distintos niveles de glucemia en ayunas, ya que la hiperglucemia puede modificar la secreción de insulina, así como la resistencia a la insulina. Este estudio se diseñó para investigar la correlación entre la concentración del  $\text{Ca}^{++}$  sérico total y los fenotipos del metabolismo de la glucosa, determinados por los niveles de la glucemia en ayunas, en una población de adultos. Los factores de confusión se mantuvieron controlados. En esta investigación participaron 1 525 personas oriundas de la provincia de Terranova y Labrador, de Canadá. Las correlaciones entre el  $\text{Ca}^{++}$  sérico total y 1) la glucemia en ayunas, 2) la insulinemia en ayunas, 3) la resistencia a la insulina y 4) la función de las células beta fueron analizadas de acuerdo con la concentración de la glucemia en ayunas: un grupo con glucemia en ayunas normal (GN < 5.6 mmol/l) y un grupo con hiperglucemia en ayunas y diabetes (HG/D = 5.6 mmol/l). Los individuos con trastornos tiroideos fueron excluidos de ambos grupos. Nuestros datos mostraron asociaciones dependientes del nivel de la glucemia. En los sujetos con la glucemia en ayunas normal, la concentración del  $\text{Ca}^{++}$  sérico mostró una correlación positiva con la glucemia ( $r = 0.23$ ;  $p < 0.0001$ ), y negativa con la función de las células beta ( $r = -0.16$ ;  $p < 0.0001$ ). Mientras que en los individuos con hiperglucemia en ayunas y diabetes, el  $\text{Ca}^{++}$  sérico mostró una correlación positiva con la insulinemia y con la resistencia a la insulina ( $r = 0.22$  y  $0.23$ ;  $p < 0.004$  y  $p < 0.002$ , respectivamente). Los participantes con niveles de calcio bajo tuvieron las menores concentraciones de glucemia y una mejor función de las células beta, mientras que los sujetos con niveles de calcio incrementados tuvieron concentraciones de glucemia más elevadas y una menor función de las células beta, en el grupo de individuos normoglucémicos. Esta relación se mantuvo sin modificaciones luego de corregir la concentración del calcio con los niveles de 25-OH vitamina D y de parathormona en el subgrupo de sexo femenino ( $\text{Ca}^{++}$  vs. glucosa:  $r = 0.37$  y  $p = 0.001$ ;  $\text{Ca}^{++}$  vs. función de la célula beta:  $r = -0.21$  y  $p < 0.05$ ). En síntesis, la asociación entre los niveles de  $\text{Ca}^{++}$  sérico total, la resistencia a la insulina y la función de las células beta es dependiente del nivel de glucemia. En individuos normoglucémicos, el  $\text{Ca}^{++}$  se relaciona con una menor función de las células beta y una mayor concentración de glucemia, mientras que en sujetos con hiperglucemia en ayunas y diabetes, se relaciona con la resistencia a la insulina.

**Palabras claves:** calcio sérico, resistencia a la insulina, función de la célula beta, asociaciones específicas de la concentración de glucemia

## Introducción

La diabetes mellitus (DM) es un trastorno metabólico caracterizado por la presencia de hiperglucemia. La DM tipo 2 (DM2) –antiguamente denominada diabetes mellitus no insulino dependiente– tiene su origen en una combinación de la secreción alterada de la insulina y la resistencia a la insulina.

La evolución de un estado saludable a padecer DM2 puede demorar años; en ese lapso se observa la progresión desde la glucemia normal a la hiperglucemia en ayunas y luego a la diabetes clínica. La DM2 es una enfermedad compleja, en la cual el mecanismo fisiopatológico subyacente no es del todo conocido. Los factores de riesgo conocidos son la edad, la obesidad y genéticos.<sup>1</sup> El calcio ( $\text{Ca}^{++}$ ), que es un mensajero intracelular versátil, participa en casi todas las vías metabólicas biológicas,<sup>2-4</sup> incluida la secreción de las células beta del páncreas.<sup>5,6</sup> Los trabajos de nuestro laboratorio y los estudios de otros investigadores han demostrado que las concentraciones de  $\text{Ca}^{++}$  sérico están asociadas significativamente con la resistencia a la insulina y con la función de las células beta, tanto en las poblaciones no diabéticas, como en los pacientes con diabetes.<sup>7-9</sup> No obstante, existen cuestiones críticas no resueltas respecto de los siguientes temas: 1) si en la población no diabética coexiste la relación entre el  $\text{Ca}^{++}$  sérico, la resistencia a la insulina y la alteración de la secreción de insulina por las células beta, o si solamente se presenta uno de estos factores; 2) si existe alguna diferencia entre las personas normoglicémicas, los sujetos con hiperglucemia en ayunas y los enfermos diabéticos; 3) si la influencia de los trastornos tiroideos debe ser excluida, ya que el hipertiroidismo y el hipotiroidismo son relativamente comunes en la población general;<sup>10,11</sup> 4) si otros factores de confusión importantes, como la composición corporal y el nivel de actividad física, deben ser controlados. Esta investigación se realizó para responder estos interrogantes en una muestra de sujetos adultos de la provincia canadiense de Terranova y Labrador.

## Participantes y métodos

En este estudio participaron 1 525 voluntarios adultos. Esta investigación es la continuación de trabajos anteriores sobre la genética y los factores ambientales de la obe-

sidad humana y la diabetes.<sup>12,13</sup> El diseño del estudio y los criterios de selección fueron descritos previamente.<sup>7,12,13</sup> El intervalo de edad fue de 19 a 76 años y todos los individuos pertenecían a la tercera generación de nativos de Terranova y Labrador. Los participantes potenciales dieron su consentimiento informado por escrito y completaron un cuestionario de pesquisa para aportar información personal general y describir las características de su estilo de vida. El índice de masa corporal (IMC) se obtuvo dividiendo el peso corporal (kg) por la talla (m) elevada al cuadrado. Las personas que declararon su condición de enfermos diabéticos o quienes presentaron niveles de glucemia en ayunas de 7.0 mmol/l o más fueron considerados pacientes diabéticos. Quienes declararon su condición de hipertiroideos, hipotiroideos o que presentaban alteraciones de la glándula tiroidea fueron considerados pacientes con trastornos tiroideos. Hubo 122 individuos con trastornos tiroideos que fueron excluidos de todos los análisis. Este estudio fue aprobado por el Comité de Investigaciones Humanas de la Facultad de Medicina de la Memorial University of Newfoundland.

## Mediciones bioquímicas

Las muestras de sangre se obtuvieron por la mañana, luego de 12 horas de ayuno. Todos los análisis bioquímicos excepto los niveles de insulinemia fueron realizados en un equipo de análisis químico clínico LX20 (Beckman Coulter, Inc., Fullerton, CA, EE.UU.) utilizando reactantes Synchron. Los valores de insulinemia fueron obtenidos con un analizador de inmunoensayos Immulite (DPC, Los Angeles, CA, EE.UU.). El modelo de evaluación de la homeostasis (HOMA) fue utilizado como una medición de la resistencia a la insulina [ $\text{HOMA-R} = \text{insulinemia (mU/l)} \times \text{glucemia (mmol/l)} / 22.5$ ] y la función de las células beta [ $\text{HOMA-beta} = 20 \times \text{insulinemia (mU/l)} / (\text{glucemia (mmol/l)} - 3.5)$ ].<sup>7,13</sup> Los niveles de hormona paratiroidea (PTH) se determinaron con el kit Immulite 1000 Intact PTH (Diagnostic Products Corporation, Los Angeles, CA, EE.UU.). La 25-OH vitamina D se midió utilizando un kit 25-Hydroxyvitamin D 1251 RIA (DiaSorin, Stillwater, MN).

## Determinación de la composición corporal

El peso de los participantes se obtuvo con ropas livianas y la talla se midió sin calzado en un estadiómetro de escala manual (Health-O-Meter Inc., Bridgeview, IL, EE.UU.). También se midió la circunferencia de cintura y de cadera. Las mediciones con radioabsorciometría de energía dual (DXA) (Lunar Prodigy; GE Medical Systems, Madison, WI, EE.UU.) se realizaron con los sujetos en la posición supina, para determinar la composición corporal total, incluyendo la masa grasa, la masa magra y la densidad mineral ósea.<sup>12</sup>

## Estimación de la actividad física

La actividad física en el trabajo y en el tiempo libre durante el año previo fue estimada utilizan-

**Tabla 1.** Características físicas y mediciones bioquímicas de los sujetos sin enfermedades tiroideas.

	Todos los individuos (n = 1 525)	GN (n = 860-1 177)	HG/D (n = 860-1 177)
Edad (años)	42.6 ± 11.4 (19-76)	41.1 ± 11.4 (19-71)* <sup>1</sup>	48.2 ± 9.8 (19-76)
Peso (kg)	73.1 ± 15.8 (42.9-156.8)	71.0 ± 14.2 (42.9-88.8)* <sup>1</sup>	83.0 ± 18.0 (45.4-149.4)
Talla (cm)	165.2 ± 8.3 (135-198)	165.2 ± 8.4 (135.0-198.0)	165.5 ± 8.5 (144-188.4)
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	26.8 ± 5.1 (16.8-54.3)	26.0 ± 4.5 (16.8-51.0)* <sup>1</sup>	30.2 ± 5.9 (17.0-50.4)
Relación cintura/cadera	0.90 ± 0.08 (0.64-1.24)	0.89 ± 0.08 (0.64-1.24)* <sup>1</sup>	0.93 ± 0.08 (0.65-1.13)
% Grasa	34.9 ± 8.9 (4.6-59.9)	34.1 ± 8.7 (4.6-54.3)* <sup>1</sup>	37.0 ± 9.4 (9.4-59.9)
% Grasa central	36.7 ± 9.2 (3.9-64.3)	35.8 ± 9.1 (3.9-59.0)* <sup>1</sup>	40.1 ± 9.1 (4.9-64.3)
Glucosa (mmol/l)	5.10 ± 0.91 (1.90-16.30)	4.85 ± 0.40 (1.90-5.50)* <sup>1</sup>	6.44 ± 1.53 (5.60-16.3)
Insulina (pmol/l)	75 ± 70 (14-1567)	64 ± 37.0 (14-328)* <sup>1</sup>	116 ± 121 (15-1567)
HOMA <sub>R</sub>	2.47 ± 3.23 (0.39-79.59)	1.95 ± 1.15 (0.39-11.17)* <sup>1</sup>	4.92 ± 6.91 (0.65-79.59)
HOMA <sub>b</sub>	146 ± 291 (-5 631-5 909)	149 ± 217 (-896-5 909)* <sup>1</sup>	116 ± 87 (13-929)
Ca <sup>++</sup> sérico (mmol/l)	2.34 ± 0.13 (1.72-3.01)	2.32 ± 0.12 (1.72-2.85)* <sup>1</sup>	2.40 ± 0.16 (1.94-3.01)
Ca <sup>++</sup> sérico-C (mmol/l)* <sup>3</sup>	2.32 ± 0.11 (1.67-2.92)	2.31 ± 0.10 (1.67-2.83)* <sup>1</sup>	2.36 ± 0.14 (2.01-2.92)
P <sup>++</sup> sérico (mmol/l)	1.19 ± 0.18 (0.65-1.97)	1.19 ± 0.17 (0.65-1.92)	1.18 ± 0.21 (0.72-1.97)
Mg <sup>++</sup> sérico (mmol/l)	0.88 ± 0.09 (0.09-1.85)	0.88 ± 0.09 (0.09-1.85)* <sup>2</sup>	0.90 ± 0.10 (0.69-1.18)
Nivel de actividad física	7.32 ± 1.29 (2.75-11.75)	7.38 ± 1.28 (2.75-11.75)* <sup>2</sup>	7.08 ± 1.41 (3.75-10.94)

Los datos se expresan ± DE. GN: concentración de glucemia en ayunas < 5.6 mmol/l y ausencia de historia de diabetes y enfermedades tiroideas; HG/D: concentración de glucemia en ayunas ≥ 5.6 mmol/l y ausencia de historia de enfermedades tiroideas. \*<sup>1</sup> valor < 0.0001, \*<sup>2</sup> valor < 0.05 en la comparación entre los individuos con GN y aquellos con HG/D utilizando la prueba de la distribución t de Student; \*<sup>3</sup> Ca<sup>++</sup> sérico-C: calcio sérico total corregido por albúmina [ $\text{Ca}^{++} + 0.1 \times (40 - \text{albúmina})/6$ ].

**Tabla 2.** Correlaciones parciales entre el calcio sérico total (mmol/l) y la glucemia en ayunas, la insulina, la resistencia a la insulina y la función de las células beta en sujetos sin enfermedades tiroideas.

Parámetro	GN (n = 860-1 177)		HG/D (n = 169-228)	
	r	p	r	p
Glucosa (mmol/l)	<b>0.23</b>	<b>&lt; 0.0001</b>	0.06	ns
Insulina (pmol/l)	0.04	ns	<b>0.22</b>	<b>&lt; 0.004</b>
HOMA <sub>IR</sub>	0.07	0.037	<b>0.23</b>	<b>&lt; 0.002</b>
HOMA <sub>β</sub>	<b>-0.16</b>	<b>&lt; 0.0001</b>	0.15	0.05

GN: concentración de glucemia en ayunas < 5.6 mmol/l y ausencia de historia de diabetes y enfermedades tiroideas; HG/D: concentración de glucemia en ayunas ≥ 5.6 mmol/l y ausencia de historia de enfermedades tiroideas. Los factores de confusión, que incluyen edad, IMC, fósforo, magnesio y niveles de actividad física, fueron controlados en los análisis correspondientes.

do el cuestionario ARIC/Baecke modificado.<sup>14</sup> El cuestionario clasificó los niveles de la actividad física en cinco categorías de acuerdo con el incremento de la demanda física y la frecuencia de la actividad. La puntuación de cada índice fue de 1 a 5. El índice de práctica deportiva es la suma de los puntajes de las cuatro actividades físicas más comunes y la información se agrupó según el nivel de intensidad, las horas por semana y los meses por año dedicados a cada actividad. El índice del tiempo libre es la actividad física relacionada con el uso recreativo de la bicicleta, las caminatas y mirar televisión. El índice laboral se refiere a la ocupación principal e incluye información sobre la demanda física del trabajo (baja, mediana, alta) así como cinco categorías electivas relacionadas con las acciones de sentarse, ponerse de pie, caminar, levantar pesos, sudar y la sensación subjetiva de cansancio en la jornada laboral.

### Análisis estadístico

Las características físicas y las mediciones bioquímicas de los participantes se expresaron como la media ± desvío estándar (DE) en la Tabla 1. El resto de los resultados se expresaron con la media ± el error estándar (EE). Las variables de la glucemia, la insulina, el fósforo, el magnesio, la resistencia a la insulina y la función de las células beta fueron transformadas utilizando el log<sub>10</sub> antes de realizar el análisis de los datos debido al sesgo de las distribuciones. Los 122 participantes que informaron sobre la existencia de trastornos de la glándula tiroidea fueron excluidos de todos los análisis para evitar cualquier influencia de las enfermedades tiroideas. Los individuos incluidos fueron divididos en dos grupos: 1) sujetos con glucemia en ayunas normal (GN < 5.6 mmol/l, sin historia de diabetes o enfermedades tiroideas); 2) sujetos con hiperglucemia en ayunas/diabetes (HG/D) (HG ≥ 5.6 mmol/l pero sin historia de enfermedades tiroideas).

Los análisis de correlación parcial se realizaron entre los niveles de Ca<sup>++</sup> sérico y los valores de glucemia, insulinemia, resistencia a la insulina y la función de las células beta dentro de grupos de concentración de la glucemia después de controlar las variables de confusión: edad, IMC, fósforo, magnesio y los niveles de actividad física cuando fueran aplicables.

Los participantes fueron clasificados en tres grupos de acuerdo con sus niveles de Ca<sup>++</sup> sérico: concentraciones bajas (el tercio inferior), concentraciones medias (el tercio medio) y concentraciones altas (el tercio superior). La prueba ANOVA de una vía se usó para analizar las diferencias de glucemia, insulinemia, resistencia a la insulina, y la función de las células beta entre los tres grupos, y los valores de p se ajustaron por el método de Bonferroni.

A fin de evaluar la influencia de las concentraciones de vitamina D y PTH, los individuos normogluccémicos fueron clasificados de acuerdo con la concentración de Ca<sup>++</sup> sérico; se eligieron 100 mujeres (50 por arriba y 50 por deba-

jo de la concentración media) y se midieron las concentraciones de 25-OH vitamina D y PTH. Quince mujeres con una concentración de glucemia en ayunas de 5.6 mmol/l o superior fueron excluidas. Los niveles de Ca<sup>++</sup> sérico total se ajustaron para las concentraciones de 25-OH vitamina D y PTH utilizando el modelo de regresión lineal antes del análisis. Los niveles de glucemia en ayunas, insulinemia y la resistencia a la insulina se ajustaron para la 25-OH vitamina D y el perímetro abdominal, y la función de las células beta se ajustó para la edad, la 25-OH vitamina D, la PTH y el porcentaje de grasa corporal. Se determinó la correlación de Pearson entre el Ca<sup>++</sup> sérico total y la glucemia, la insulinemia, la resistencia a la insulina, y la función de las células beta entre los grupos de concentraciones de Ca<sup>++</sup> bajas y altas.

Además, el análisis fue realizado en individuos normogluccémicos con Ca<sup>++</sup> sérico total de 2.12-2.62 mmol/l.

Todos los análisis fueron realizados con el software SPSS de Windows, versión 14.0.

### Resultados

Las características físicas y las mediciones bioquímicas de los participantes se muestran en la Tabla 1. Los sujetos

**Tabla 3.** Niveles de glucemia, insulina, HOMA<sub>IR</sub> y HOMA<sub>β</sub> entre los grupos de calcio sérico bajo, medio y alto.

	Grupos de calcio	GN	HG/D
		n = 823-1 107	n = 216-217
Glucosa	B	-0.22 ± 0.05	-0.07 ± 0.13
	M	0.09 ± 0.05	-0.04 ± 0.11
	A	0.14 ± 0.05	0.11 ± 0.11
Valor de p		<b>&lt; 0.0001*</b>	ns
Insulina	B	-0.04 ± 0.06	-0.04 ± 0.14
	M	0.02 ± 0.06	-0.11 ± 0.10
	A	0.03 ± 0.06	0.12 ± 0.11
Valor de p		ns	ns
HOMA <sub>IR</sub>	B	-0.09 ± 0.06	-0.09 ± 0.14
	M	0.04 ± 0.06	-0.05 ± 0.10
	A	0.04 ± 0.06	0.15 ± 0.11
Valor de p		ns	ns
HOMA <sub>β</sub>	B	0.18 ± 0.07	-0.01 ± 0.12
	M	-0.07 ± 0.05	-0.02 ± 0.12
	A	-0.10 ± 0.06	0.06 ± 0.11
Valor de p		<b>&lt; 0.002*</b>	ns

Los datos se expresan (residuos estandarizados) ± EE. La significación se evaluó con la prueba ANOVA, corregida por la de Bonferroni. \* Significación entre B vs. M y B vs. A. B, grupo de calcio bajo; M, grupo de calcio medio; A, grupo de calcio alto.

normogluccémicos tuvieron menor edad y menor peso que los individuos del grupo HG/D. Respecto de la talla, no existieron diferencias significativas entre los dos grupos. Los individuos del grupo HG/D tuvieron diferencias significativas con mayor IMC, relación cintura/cadera, porcentaje de grasa corporal y porcentaje de grasa central medida por DXA, indicando claramente que los sujetos con HGA/D eran más obesos según todos los marcadores. Las concentraciones de glucemia en ayunas para los grupos de GN e HG/D fueron de 4.85 ± 0.40 y 6.44 ± 1.53 EE (p < 0.0001). Los sujetos con HG/D tuvieron mayor resistencia a la insulina y menor función de las células beta comparados con los participantes normogluccémicos (p < 0.0001 para ambos). La mayor concentración de Ca<sup>++</sup> sérico total en los sujetos con HG/D respecto de los individuos normogluccémicos fue una diferencia significativa que permaneció así luego de ajustar el Ca<sup>++</sup> por la albúmina (p < 0.0001 para ambos). Respecto del fósforo sérico no se observaron diferencias significativas entre los dos grupos. La concentración del magnesio sérico total en el grupo de HG/D fue significativamente mayor que en el grupo de participantes normogluccémicos. El nivel de actividad física fue menor en los sujetos con HG/D que en los normogluccémicos (p < 0.05).

**Tabla 4.** Correlaciones entre el calcio sérico total (mmol/l) y la glucosa, la insulina, HOMA<sub>IR</sub> y HOMA<sub>β</sub> en mujeres con GN, todos los valores fueron corregidos por 25-OH vitamina D y PTH séricas (n = 85).

	r	p
Glucosa (mmol/l)	0.37	0.001
Insulina (pmol/l)	0.02	ns
HOMA <sub>IR</sub>	0.09	ns
HOMA <sub>β</sub>	-0.21	< 0.05

Análisis de correlación de Pearson. Previo al análisis, el calcio sérico total fue ajustado por 25-OH vitamina D y PTH; la glucemia, la insulina y HOMA-IR fueron ajustados por 25-OH vitamina D y la circunferencia de la cintura; HOMA<sub>β</sub> fue ajustados por la edad, 25-OH vitamina D, PTH y el porcentaje de la grasa corporal.

El análisis de correlación parcial se realizó en los dos grupos separadamente (Tabla 2). Una correlación significativamente positiva entre el Ca<sup>++</sup> sérico total ajustado por la albúmina y la glucemia en ayunas se encontró en el grupo de individuos normoglucémicos ( $r = 0.23$  y  $p < 0.0001$ ), mientras que no se observó una diferencia significativa similar en los sujetos con HG/D. No obstante, los individuos con HG/D mostraron niveles significativamente mayores de insulinemia en ayunas y de resistencia a la insulina medidas con el modelo de análisis de la homeostasis, mientras que no se detectó una correlación similar en los participantes normoglucémicos. Una correlación negativa entre el Ca<sup>++</sup> sérico y la función de las células beta fue revelada en participantes normoglucémicos pero no en individuos con HG/D.

Las concentraciones de glucemia en ayunas, insulinemia, resistencia a la insulina y la función de las células beta, se compararon en los sujetos con niveles bajos, medios y altos de Ca<sup>++</sup> sérico total, por separado, en participantes normoglucémicos y con HG/D (Tabla 3). En el grupo de los sujetos normoglucémicos, los individuos con bajo nivel de Ca<sup>++</sup> sérico tuvieron la menor concentración de glucemia en ayunas y la mayor función de las células beta. No obstante, no se obtuvieron diferencias significativas en cualquiera de los marcadores, en los tres grupos de concentraciones de Ca<sup>++</sup>, en los sujetos con HG/D.

Analizamos las correlaciones después de ajustar los efectos de la 25-OH vitamina D y de la PTH en un grupo seleccionado de 85 mujeres normoglucémicas (Tabla 4). La correlación positiva entre el Ca<sup>++</sup> sérico total y el nivel de glucemia en ayunas, y la correlación negativa entre el Ca<sup>++</sup> sérico y la función de las células beta encontrada en sujetos con GN, mantuvo su significación en este subgrupo de individuos normoglucémicos ( $r = 0.37$  y  $p < 0.001$ ;  $r = -0.21$  y  $p < 0.05$ , respectivamente).

Además, los análisis de correlación fueron repetidos en sujetos con GN, con la exclusión de los participantes que presentaron una concentración de Ca<sup>++</sup> en ayunas, fuera de los valores normales (2.12-2.62 mmol/l). Aunque la correlación positiva significativa entre el Ca<sup>++</sup> sérico total y la glucemia en ayunas permaneció, no ocurrió lo mismo con la correlación negativa del Ca<sup>++</sup> sérico y la función de las células beta (datos no mostrados).

## Discusión

### Hallazgos principales

Los trabajos previos de nuestro laboratorio y de otros investigadores sugieren que la concentración de Ca<sup>++</sup> sérico puede estar involucrada en la regulación del metabolismo de la glucosa a través del incremento de la resistencia a la insulina y la reducción de la función de las células beta.<sup>7,8</sup> De acuerdo con los datos limitados disponibles en la actualidad, los niveles elevados del Ca<sup>++</sup> sérico correlacionan positivamente con el incremento de la resistencia a la insulina, tanto en los pacientes diabéticos como en la población general.<sup>15-17</sup> En el presente estudio, el aná-

lisis fue realizado en base a los niveles de glucemia en ayunas. Las relaciones de correlación entre la concentración de Ca<sup>++</sup> sérico total y la glucemia en ayunas, la insulina, la resistencia a la insulina y la función de las células beta, también se verificó en este amplio estudio poblacional. El hallazgo más importante es que las asociaciones dependen del nivel de la glucemia. En las personas normoglucémicas, la correlación positiva entre el Ca<sup>++</sup> sérico y la glucemia en ayunas se produce debido a la alteración funcional de las células beta. En los individuos con HG/D, las correlaciones positivas entre el Ca<sup>++</sup> sérico, la concentración de la insulina y la resistencia a la insulina son importantes. Y lo que es más destacado es el hecho de que este hallazgo fue confirmado en un subgrupo, en el cual se ajustaron los efectos de la hormona paratiroidea y la 25-OH vitamina D, dado que la vitamina D está involucrada en la regulación de la secreción de insulina y la sensibilidad periférica a esta hormona.<sup>18</sup> El bajo nivel de vitamina D puede, por su parte, causar el incremento de la concentración de la hormona paratiroidea (PTH).<sup>19</sup> Aunque no se observó una correlación significativa con la glucemia en ayunas, esto puede deberse a que la relación haya sido encubierta por el uso de medicación hipoglucemiante en los pacientes diabéticos.

La glucemia en ayunas, la insulinemia, la resistencia a la insulina y la función de las células beta son fenotipos complejos. Una gran cantidad de factores potenciales puede influir y causar la variación de estos marcadores. Los datos muestran que las personas con hipertiroidismo o con hipotiroidismo presentan cambios óseos y en el metabolismo del Ca<sup>++</sup>.<sup>20-22</sup> La prevalencia de las diferentes enfermedades tiroideas es realmente elevada en la población general y se incrementa con la edad.<sup>10,11</sup> En el presente estudio, 122 de un total de 1 525 sujetos, fueron excluidos por referir una historia de trastornos tiroideos, lo cual representa el 8% de la población adulta investigada. Esto fue crítico para excluir la influencia potencial de las enfermedades tiroideas sobre el metabolismo del Ca<sup>++</sup> y permitió descubrir la correlación no sesgada entre el Ca<sup>++</sup> y el metabolismo de la glucosa. Esta es una de las fortalezas del estudio. Según nuestro conocimiento, ésta es la investigación con el mayor número de personas normoglucémicas con un riguroso control de los factores de confusión, que estudió la relación entre el Ca<sup>++</sup> sérico total y los fenotipos del metabolismo de la glucosa. Hagstrom y col. analizaron los datos en 413 individuos con tolerancia a la glucosa normal y Ca<sup>++</sup> dentro de los valores normales. Estos investigadores informaron que el índice de sensibilidad a la insulina correlaciona negativamente con el Ca<sup>++</sup> sérico.<sup>8</sup> Sugieren que el Ca<sup>++</sup> endógeno puede estar involucrado en las fases tempranas de la diabetes y que este efecto es mediado principalmente a través de su acción sobre la sensibilidad a la insulina más que por un defecto en la secreción de la hormona. Varias razones son responsables de estas diferencias. Primero, el promedio de edad en el presente estudio fue menor de 43 años, mientras que en el estudio de Hagstrom fue de 71. La parathormona (PTH) es el principal regulador del Ca<sup>++</sup> sérico y la declinación relacionada con la edad es evidente en la población general.<sup>23</sup> Además, la deficiencia de vitamina D es común en la población añosa,<sup>24</sup> lo cual puede tener un efecto tanto en la secreción de la insulina como en la sensibilidad a la insulina.<sup>18</sup> A su vez, el envejecimiento está asociado con el aumento de los niveles del Ca<sup>++</sup> citosólico libre y con la disminución recíproca del Ca<sup>++</sup> extracelular ionizado.<sup>25</sup> También, la resistencia a la insulina es más significativa en la población que envejece. La diferencia sustancial de la edad entre los dos estudios puede ser la razón

principal de estas discrepancias. Segundo, nuestro estudio incluyó tanto mujeres como hombres, mientras que el anterior sólo incorporó hombres. La diferencia en los sexos influye en numerosos aspectos fisiopatológicos. Tercero, los métodos para estimar la resistencia a la insulina y la función de las células beta fueron distintos. Aunque el pinzamiento normoglucémico-hiperinsulinémico y la prueba de tolerancia oral a la glucosa son mejores métodos que el modelo de análisis de la homeostasis, en el estudio de Hagstrom no se menciona si se excluyeron los sujetos con enfermedades tiroideas, dado que su prevalencia en las personas afeadas es relativamente más elevada que en la población general de menor edad.<sup>11,26</sup>

El análisis fue realizado en individuos normoglucémicos con concentraciones normales de  $\text{Ca}^{++}$  sérico como en nuestro estudio. La correlación positiva entre el  $\text{Ca}^{++}$  sérico y la glucemia en ayunas permaneció significativa, pero se perdió la relación negativa entre el  $\text{Ca}^{++}$  y la función de las células beta. Este fenómeno tan interesante podría indicar que, en personas normoglucémicas con niveles de  $\text{Ca}^{++}$  sérico normales, la correlación positiva entre el  $\text{Ca}^{++}$  sérico y la glucemia en ayunas puede estar mediada por mecanismos desconocidos, posiblemente a través de la glucogénesis hepática. No obstante, el estudio de Hagstrom debe justificar si es útil para el análisis estadístico la exclusión de los sujetos normoglucémicos con concentraciones "anormales" de  $\text{Ca}^{++}$  sérico, ya que estos subgrupos de individuos con niveles de  $\text{Ca}^{++}$  sérico alto o bajo pueden contener información clave para comprender la asociación entre el  $\text{Ca}^{++}$  sérico y el metabolismo de la glucosa.

Los potenciales mecanismos subyacentes de las correlaciones dependientes del nivel de la glucemia entre la concentración del  $\text{Ca}^{++}$  sérico total y el metabolismo de la glucosa pueden ser multifactoriales. Los datos provenientes de experimentos en ratas muestran que la glucemia elevada, tal como en la diabetes, disminuye en los islotes, la actividad de la  $\text{Ca}^{2+}$ -ATPasa.<sup>27</sup> Además, los islotes de ratas diabéticas tienen disminuida la actividad de  $\text{Ca}^{2+}$ -ATPasa, debido al estado hiperglucémico. La resistencia a la insulina observada en los pacientes diabéticos puede causar la reducción de la actividad de la enzima de la membrana plasmática ( $\text{Ca}^{2+} + \text{Mg}^{2+}$ )-adenosina trifosfatasa [( $\text{Ca}^{2+} + \text{Mg}^{2+}$ )-ATPasa], la cual participa en la señalización del  $\text{Ca}^{2+}$  mediante la remoción del exceso de  $\text{Ca}^{2+}$  de la célula.<sup>28</sup> Los datos provenientes de estudios actuales indican que el  $\text{Ca}^{++}$  puede, de hecho, servir como primer mensajero extracelular.<sup>29</sup> En primer lugar, el  $\text{Ca}^{++}$  citosólico es un desencadenante de la secreción de la insulina inducida por la glucosa y, tanto la primera como la segunda fase de la secreción de insulina, requieren la elevación del  $\text{Ca}^{++}$  en las células beta.<sup>30</sup> La diabetes tipo 2 se asocia con un cambio en la liberación de insulina, de un patrón bifásico a un patrón monofásico, lo cual puede causar la alteración funcional de los canales de  $\text{Ca}^{++}$   $\text{Ca}_v2.3$ .<sup>31</sup> La resistencia a la insulina inducida por el tejido graso puede estar mediada

por los canales de  $\text{Ca}^{++}$  tipo L.<sup>32</sup> El aumento del nivel del  $\text{Ca}^{++}$  extracelular relacionado con el  $\text{Ca}^{++}$  sérico total puede interferir con el incremento del  $\text{Ca}^{++}$  citosólico libre en las células beta y, entonces, reducir la secreción de insulina. También, los datos han demostrado que el  $\text{Ca}^{++}$  modifica la afinidad del receptor de la insulina y la sensibilidad a la insulina, especialmente en el hígado y en el músculo esquelético, los cuales están considerados como dos sitios principales de la resistencia a la insulina.<sup>33-35</sup>

Se ha mencionado que el metabolismo de la glucosa es un fenotipo complejo. Un gran número de factores puede influir potencialmente las fluctuaciones de la concentración de la glucemia en ayunas, la insulina, la resistencia a la insulina y la función de las células beta. Los factores principales incluyen la edad, la obesidad, las hormonas, los agentes farmacológicos, el nivel de actividad física, etc. Hemos visto que las correlaciones son independientes de los factores de confusión más importantes, que fueron cuidadosamente ajustados o controlados en todos los análisis. Los niveles de PTH y de 25-OH vitamina D son dos factores clave que tienen potentes efectos sobre el  $\text{Ca}^{++}$  sérico. Aunque un subgrupo de mujeres normoglucémicas mostró resultados congruentes con aquellos obtenidos en todos los sujetos con GN, sugerimos continuar las investigaciones con una muestra más amplia para confirmar nuestros hallazgos.

### Limitaciones y perspectivas

El presente estudio demostró correlaciones definitivas dependientes del nivel de la glucosa entre las concentraciones del  $\text{Ca}^{++}$  sérico total y la glucemia en ayunas, la insulina, la resistencia a la insulina y la función de las células beta, tanto en sujetos normoglucémicos como en individuos con HG/D. No obstante, deben llevarse a cabo trabajos de mayor amplitud para verificar estos hallazgos y revelar los mecanismos moleculares subyacentes de estas relaciones. Las personas normoglucémicas sanas sin enfermedades tiroideas son candidatos ideales para futuras investigaciones, tales como un potencial estudio de intervención para analizar la relación de causa y efecto entre la concentración del  $\text{Ca}^{++}$  sérico y la resistencia a la insulina y la función de las células beta, a través de la disminución del nivel del  $\text{Ca}^{++}$  sérico utilizando ciertas medicaciones, como el cinacalcet.<sup>36,37</sup>

En síntesis, como parte de la segunda fase del estudio de la función del  $\text{Ca}^{++}$  sérico en el metabolismo de la glucosa, 1 525 habitantes de la provincia de Terranova y Labrador, de Canadá, fueron investigados para analizar la relación entre el  $\text{Ca}^{++}$  sérico total y la glucemia, la insulina, la resistencia a la insulina y la función de las células beta. Encontramos que la asociación entre el  $\text{Ca}^{++}$  sérico total, la resistencia a la insulina y la función de las células beta es dependiente del nivel de la glucemia. En individuos con GN, el  $\text{Ca}^{++}$  se relaciona con la disminución de la función de las células beta y el aumento de la concentración de la glucosa, mientras que en sujetos con HG/D, está relacionado con el incremento de la resistencia a la insulina.

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. Abraham NG, Brunner EJ, Eriksson JW et al. Metabolic syndrome: psychosocial, neuroendocrine and classical risk factors in type 2 diabetes. Ann NY

Acad Sci 2007 [Epub ahead of print].

2. Hay JC. Calcium: a fundamental regulator of intracellular membrane fusion? EMBO Rep; 8:236-240, 2007.

3. Bouschet T, Henley JM. Calcium as an extracellular signalling molecule: perspectives on the calcium sensing receptor in the brain. CR Biol 328:691-700, 2005.

# Epidemiología y supervivencia del melanoma cutáneo en España: estudio de 879 casos (1991-2007)

## *Epidemiology and survival of cutaneous melanoma in Spain: a 879 cases report (1991-2007)*



**José Antonio Avilés-Izquierdo**, Columnista Experto de SIIIC  
Médico adjunto en Dermatología. Hospital Gregorio Marañón,  
Madrid, España

**Pablo Lázaro-Ochaíta**, Doctor en Medicina, Especialista en Dermatología,  
Hospital Gregorio Marañón, Madrid, España

### Abstract

**Introduction:** *Incidence of cutaneous melanoma is increasing worldwide, including not fair-skin subjects as Spanish population. Studies about epidemiology and survival of patients diagnosed of melanoma in Spain are few.* **Material and methods:** *We collected data from all patients diagnosed of cutaneous melanoma between January 1<sup>st</sup>, 1991 and December 31<sup>st</sup>, 2007, who were attended for this reason at «Gregorio Marañón» Hospital in Madrid, Spain. A descriptive and analytical epidemiologic study was performed.* **Results:** *We described epidemiological, clinical and histopathological features of 879 patients with cutaneous melanoma, as well as prognosis of these patients. We also analyzed prognosis factors with influence in overall survival (OS) and disease free survival (DFS).* **Discussion:** *Incidence of cutaneous melanoma in our population has doubled in last decade. Most melanomas are in stage I at the moment of diagnosis (45%). Nevertheless, an important proportion of melanomas are still diagnosed in advanced stages (III-IV; 14.5%). Factors associated with a poor global survival were: advanced age; male gender; stages III-IV; nodular type; thickness deeper to 4 mm (or Clark V); presence of ulceration and positivity of sentinel node biopsy.*

**Key words:** cutaneous melanoma, epidemiology, survival

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

### Resumen

**Introducción:** La incidencia del melanoma cutáneo ha aumentando durante las últimas décadas en todo el mundo. Los trabajos sobre epidemiología y supervivencia de los pacientes diagnosticados de melanoma en nuestro país son escasos. **Material y métodos:** Se obtuvieron de forma retrospectiva los datos referentes a todos los pacientes diagnosticados de melanoma cutáneo durante un período de 17 años (1991-2007) en el Hospital General Universitario «Gregorio Marañón» de Madrid. **Resultados:** Se describen las características epidemiológicas, clínicas e histopatológicas de 879 melanomas, así como la evolución de estos pacientes. Se analizan los posibles factores con influencia en la supervivencia global y en la aparición de metástasis o tiempo libre de enfermedad. **Discusión:** La incidencia de melanoma en nuestra población se ha duplicado en la pasada década. La mayoría de los melanomas se encuentran en estadio I en el momento del diagnóstico (45%). Sin embargo, se sigue diagnosticando una importante proporción de melanomas en estadios avanzados (III-IV; 14.5%). Los siguientes factores se asocian de forma significativa con una supervivencia global inferior: edad avanzada, sexo masculino, estadio clínico avanzado, tipo nodular, espesor superior a 4 mm (o nivel de Clark V), presencia de ulceración y positividad en la biopsia del ganglio centinela.

**Palabras clave:** melanoma cutáneo, epidemiología, supervivencia

### Introducción

El melanoma cutáneo es un tumor maligno originado a partir de la transformación neoplásica de los melanocitos. Aunque la mayoría de los melanomas se localizan en la piel, también pueden desarrollarse en mucosas, globo ocular, tejidos blandos, y más excepcionalmente, en aparato digestivo y sistema nervioso.

El melanoma afecta a personas de todas las razas y grupos étnicos, aunque su incidencia está íntimamente ligada al color constitutivo de la piel y varía según la zona geográfica de residencia. De esta forma, la incidencia anual de melanoma es de más de 50 casos por cada 100 000 habitantes entre sujetos de piel clara residentes en Australia,<sup>1</sup> mientras que en individuos de raza oscura suele ser inferior a un caso anual por cada 100 000 habitantes.<sup>2</sup> Puede diagnosticarse a cualquier edad, incluso en recién

nacidos, pero el mayor número de casos se sitúa entre los 30 y 40 años de edad. Es el cáncer más frecuente en adultos de raza blanca de 25 a 30 años.

La afección de ambos sexos es similar, pero existen diferencias en cuanto a su localización en función del sexo: en las mujeres son muy frecuentes los melanomas localizados en el tercio distal de las piernas, en los brazos y en la espalda; en los varones predomina la localización en el tronco. También la raza es un factor determinante de la localización del melanoma. En las personas de raza negra o asiática los melanomas localizados en zonas no fotoexpuestas, como las palmas de las manos, las plantas de los pies, la piel subungueal y las mucosas, son mucho más frecuentes que en las de origen caucásico.

Aunque la incidencia es unas 18 a 20 veces inferior a la del cáncer de piel no melanoma, el melanoma es responsable de más del 90% de las muertes por cáncer de piel.<sup>3</sup> Tanto la incidencia como la mortalidad por melanoma han aumentando durante las últimas décadas entre la población de raza blanca de todo el mundo. De hecho, de todos los tumores malignos del ser humano, el melanoma es el cáncer cuya incidencia ha aumentando a un ritmo más rápido en las últimas décadas.<sup>4</sup>

Recepción: 27/3/2008 - Aprobación: 19/10/2008  
Primera edición, www.siiic.salud.com: 28/10/2008

Enviar correspondencia a: José Antonio Avilés-Izquierdo. Hospital Gregorio Marañón, 28028, Madrid, España  
dermaviles@yahoo.es

## Objetivos

El presente trabajo pretende completar un estudio epidemiológico descriptivo y analizar la supervivencia de los pacientes diagnosticados de melanoma cutáneo en una muestra significativa de nuestra población, como es el Área Sanitaria 1 de la Comunidad Autónoma de Madrid, adscrita al Hospital General Universitario «Gregorio Marañón» (HGUGM), durante un período de 17 años.

Para ello se describe la incidencia anual de melanoma en esta población, las características epidemiológicas (edad, sexo, fototipo, número de *nevus*, etc.) de los pacientes diagnosticados de melanoma cutáneo durante este período, las características clínicas e histopatológicas de estos melanomas y su evolución.

Además, se establece cuáles son los factores con influencia en la supervivencia global y en la aparición de metástasis, calculando de modo retrospectivo a partir de una muestra poblacional la probabilidad de permanecer con vida y de estar libre de enfermedad que tienen los pacientes con melanoma a lo largo de un período de seguimiento de 17 años.

## Material y métodos

El presente trabajo está basado en los datos referentes a todos los pacientes diagnosticados, mediante informe histopatológico, de melanoma cutáneo primario o metastásico de origen no conocido durante el período comprendido entre el 1 de enero de 1991 y el 31 de diciembre de 2007, independientemente de si el diagnóstico inicial se realizó en el área sanitaria correspondiente a dicho centro hospitalario o fuera de ella, y que fueron atendidos por este motivo en el HGUGM. Estos datos se obtuvieron principalmente de la consulta de Melanoma del Servicio de Dermatología del HGUGM y la revisión de las historias clínicas de todos los pacientes diagnosticados de melanoma según el CIE 9 en el archivo general de historias clínicas de dicho hospital.

Se incluyeron melanomas de cualquier espesor, incluidos los intraepidérmicos, aunque estos pacientes no se incluyeron en el análisis de la supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad (SLE). Se excluyeron los melanomas primarios de partes blandas y del aparato ocular.

En el estudio descriptivo se consideraron hasta 50 variables por paciente, referentes a los datos relevantes de carácter epidemiológico (edad, sexo, año de diagnóstico, etc.), clínico-histológicos (localización, espesor tumoral, ulceración, etc.) y evolutivas (estado vital, supervivencia global, metástasis, etc.).

Tabla 1. Localización del melanoma primario.

Localización	Frecuencia	%
Primario no conocido	10	1.1
Cabeza y cuello	186	25.2
Tronco	316	35.9
Extremidades	345	39.2
Dato ausente	22	2.5
<b>Total</b>	<b>879</b>	<b>100</b>

Además, se efectuó un estudio del impacto en la supervivencia de estos factores en la supervivencia global acumulada y el tiempo libre de enfermedad mediante el método de Kaplan-Meier, y un análisis univariado y multivariado de aquellos factores con un impacto significativo sobre la supervivencia según la prueba de riesgos proporcionales de Cox. También se estimaron la probabilidad de muerte y de aparición de metástasis a lo largo del tiempo del estudio por intervalos de 12 meses a partir de tablas de vida.

Tabla 2. Distribución de los melanomas según su estadificación TNM en el momento del diagnóstico (AJCC, 2002).

	Frecuencia	%
NC	40	4.6
0	146	16.6
IA	262	29.8
IB	132	15.0
IIA	102	11.6
IIB	76	8.6
IIC	13	1.5
IIIA	31	3.5
IIIB	22	2.5
IIIC	13	1.5
IV	42	4.8
<b>Total</b>	<b>879</b>	<b>100</b>

NC: No conocido.

El estudio descriptivo y analítico de estos datos fue realizado mediante el programa estadístico SPSS versión 12.0 (SPSS Inc, Chicago, IL).

## Resultados

### Datos epidemiológicos

La incidencia anual de pacientes diagnosticados de melanoma se duplicó durante el período de estudio (29 casos anuales en 1993 frente a 62 casos en 1998) (Figura 1). La máxima incidencia anual se registró en 1999, con 86 casos. Este aumento tan significativo durante estos años se debe en parte a la consolidación de la Unidad de

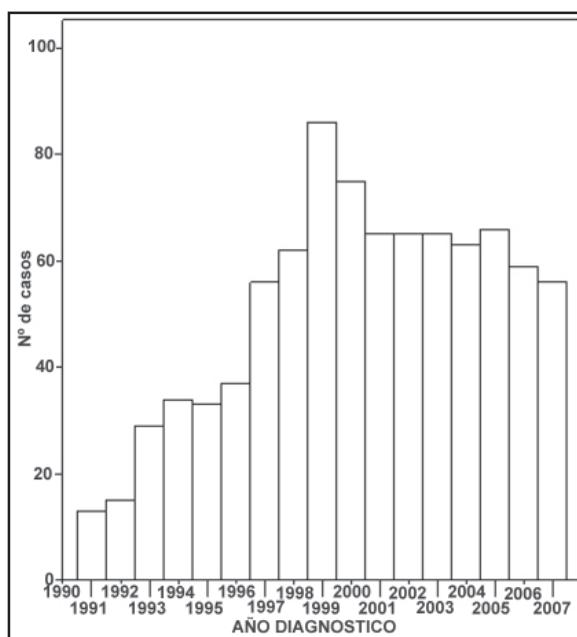


Figura 1. Incidencia anual de melanoma en nuestro estudio.

Melanoma de nuestro hospital y la realización de la biopsia selectiva del ganglio centinela a pacientes derivados de otras áreas sanitarias para la realización de dicha técnica. Sin embargo, es interesante destacar la aparente tendencia hacia la estabilización de la incidencia anual de melanoma en torno de los 60-65 casos anuales durante los últimos años del estudio (2001-2007).

El 85% de los pacientes con melanoma cutáneo fueron atendidos inicialmente en el Servicio de Dermatología de este hospital. Solamente el 15% restante habían estado a cargo de un servicio hospitalario distinto a Dermatología (Figura 2).

La mayoría de los pacientes se encontraban en la edad media de la vida en el momento del diagnóstico, con una



Figura 2. Distribución de los pacientes según el servicio hospitalario en el que fueron atendidos inicialmente.

edad promedio el momento del diagnóstico de  $57.55 \pm 17.3$  años, y una mediana de 60 años (Figura 3).

Las mujeres superaron discretamente a los varones en una proporción de 1.23:1 (el 55.3% eran mujeres y el 44.7%, hombres).

El 3.2% (28 casos) había sido diagnosticado de más de un melanoma cutáneo primario en el momento de finalización del seguimiento, y un 4.9% del total (43 pacientes) refería tener familiares de primer o segundo grado de parentesco diagnosticados de melanoma.

La mayoría de los pacientes tenía un fototipo cutáneo II (61.4%) o III (31.7%) (según la clasificación de Fitzpatrick). El 34.1% referían o presentaban signos clínicos de quemaduras por exposición solar durante las primeras décadas de su vida.

Respecto del número de *nevus* melanocíticos presentes en estos pacientes, el 51% tenían menos de 25. Solamente 24 pacientes (2.7%) se consideraron dentro del grupo con más de 100 *nevus* melanocíticos.

### Datos clínicos

La distribución de los melanomas según su localización global aparece reflejada en la Tabla 1. En cuanto a las sublocalizaciones más frecuentes, éstas fueron: espalda (194 melanomas; 22.1%), piernas (102; 11.6%), mejillas (80; 9.1%), brazos (57; 6.5%) y muslos (44; 5%).

La estadificación (TNM) de estos pacientes se realizó según la clasificación propuesta en 2002 en la sexta edición del Manual de Estadificación del Cáncer del AJCC (Comité Americano del Cáncer) (Tabla 2).<sup>5</sup> El grupo más numeroso pertenece al estadio IA (262 casos; 29.8%). En tanto que 146 pacientes (16.6%) presentaron melanomas intraepidérmicos. Se diagnosticaron 110 pacientes (12.3%) en estadios III y IV en el momento del diagnóstico.

El 25.2% (222 pacientes) presentó metástasis por melanoma en algún momento de su seguimiento. La dis-

Tabla 3. Distribución por localización de primera metástasis de melanoma.

	n	%
Piel locoregional	43	19.4
Ganglio centinela	39	17.6
Ganglionar	83	37.4
Pulmonar	5	2.3
A distancia	52	23.4
Total	222	100

tribución de la primera localización metastásica en cada paciente se muestra en la Tabla 3.

### Datos histológicos

El tipo histológico de melanoma más frecuente fue el de extensión superficial (434 casos; 49.4%). El segundo en frecuencia fue el melanoma nodular (149 casos; 17%) y el tercero, el lentigo melanoma (143 casos; 16.3%) (Tabla 4).

La presencia de *nevus* melanocíticos asociados al melanoma fue infrecuente. En 47 casos (5.3%) el melanoma se asoció *nevus* melanocíticos sin atipia histológica. En 19 casos (2.2%) se observó la presencia de un *nevus* melanocítico de tipo congénito asociado al melanoma.

El espesor tumoral medio en milímetros fue de 1.71 mm, con una desviación estándar de 2.52 mm. La distribución de los melanomas según su espesor (estadio T) aparece en la Tabla 5. Casi la mitad de los melanomas (44.6%) tenían un espesor igual o inferior a 1 mm, mientras que solamente el 8% superaban los 4 mm de espesor.

En cuanto al nivel histológico de Clark, el grupo más numeroso (con el 28.9%) presentaba Clark IV, y un 22.1%

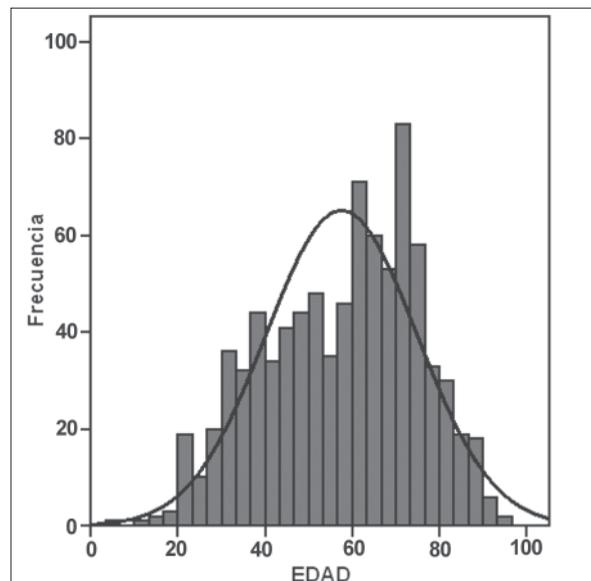


Figura 3. Distribución de la población a estudio según la edad.

era Clark III. En el 12.3% (108 casos) de los melanomas existía ulceración histológica. La biopsia selectiva del ganglio centinela se realizó 238 pacientes. En la mayoría se analizaron uno (47.5%) o dos ganglios (29%). En 42 pacientes (18%) existía afección ganglionar por el melanoma. Se realizó linfadenectomía a 85 pacientes (11.4% del total). En 98 casos (11.1%) se prescribió tratamiento adyuvante con interferón alfa 2b.

### Análisis de la supervivencia

En este análisis se incluyeron 733 pacientes con melanomas invasivos (melanomas con un espesor superior a 0.20 mm de Breslow o nivel II de Clark o ambos). El 66.8% de estos pacientes continuaban con vida al final del seguimiento. El 17.7% falleció a causa del melanoma, mientras que el 1.8% murió por causas distintas al melanoma. La proporción de pérdidas en el seguimiento al final del estudio fue del 13.6% (Figura 4).

La supervivencia global media fue de 55.65 meses, con una desviación estándar de 33.3 meses. El tiempo libre de enfermedad medio fue de 47.45 meses. Los factores que se asociaron de forma significativa con una supervivencia global (SG) inferior según la prueba de supervivencia de

Kaplan-Meier fueron: edad avanzada, sexo masculino, antecedente personal de melanoma, melanomas de localización inicial metastásica, estadio clínico avanzado, tipo nodular y sin primario conocido, espesor superior a los 4 mm (o nivel de Clark V), presencia de ulceración y positividad para melanoma en el ganglio centinela. La SLE, por su parte, fue significativamente inferior en varones, mayores de 65 años, melanomas nodulares y acrolentiginosos, melanomas de espesor superior a 1 mm y con ulceración histológica.

Al cuantificar el riesgo proporcional o relativo significativo según el análisis de regresión de Cox, los factores con repercusión sobre la supervivencia global, por orden de importancia, fueron: la presencia de metástasis, estadio clínico, espesor tumoral, ulceración histológica, antecedentes personales de melanoma, ganglio centinela positivo, tipo histológico, localización del tumor primario y sexo. En cuanto a la aparición de metástasis o SLE, estos factores fueron: espesor tumoral, ulceración histológica, sexo, edad y tipo histológico del tumor primario.

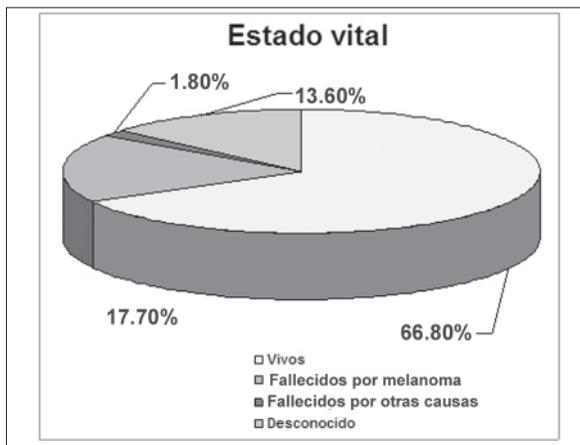


Figura 4. Estado vital al finalizar el estudio.

El análisis multivariado mediante el análisis de regresión de Cox de todos estos factores demostró que el sexo y el espesor tumoral (índice de Breslow) fueron los factores que de forma independiente tuvieron influencia significativa en la supervivencia global de los pacientes con melanoma, mientras que el espesor tumoral fue el único factor independiente determinante del riesgo de metástasis.

La probabilidad estimada de seguir con vida un año después del diagnóstico fue del 95.1%; a los 2 años del 91.52%; a los 5 años del 80% y a los 10 años del 63.8% (Tabla 6). Esta probabilidad, ajustada según el espesor tumoral definido por los estadios T y TNM en el momento del diagnóstico, se muestran respectivamente en las Tablas 7 y 8. Además, la Figura 5 muestra cómo el espesor tumoral es el determinante más importante en el pronóstico de los pacientes con melanoma y se correlaciona proporcionalmente con su supervivencia.

La probabilidad estimada de supervivencia libre de enfermedad fue del 86.8% al año del diagnóstico, del 83.7% a los dos años, del 77.9% a los 5 años y del 70.2% a los 10 años (Tabla 9).

## Discusión

Los datos relativos a la incidencia y mortalidad por melanoma durante las últimas décadas, procedentes de todos los países en los que existe dicho registro, confirman el importante incremento tanto de la incidencia como de la tasa de mortalidad por melanoma en la población de raza blanca de todo el mundo durante la segunda mitad

Tabla 4. Distribución por tipos histológicos de melanoma.

Tipo histológico	Frecuencia	%
No especificado	37	4.2
Nodular	149	17
Extensión superficial	434	49.4
Acrolentiginoso	48	5.5
Lentigo melanoma	143	16.3
Lentiginoso de mucosas	3	0.3
Desmoplásico	6	0.7
Verrugoso	2	0.2
Otros	16	1.8
Dato ausente	41	4.7
<b>Total</b>	<b>879</b>	<b>100</b>

del siglo XX. Se estima que la incidencia del melanoma ha aumentado aproximadamente entre un 3%-7% cada año durante los últimos 50 años entre la población de raza blanca, multiplicándose por 10 su incidencia desde finales de la década de 1950, y duplicándose el número de casos cada 10-20 años.<sup>6-8</sup> El riesgo acumulado estimado en el año 2000 para desarrollar melanoma durante la vida de un individuo fue de 1 de cada 25 entre los australianos y de 1 de cada 75 entre los norteamericanos.<sup>9</sup> En España carecemos de estadísticas actualizadas y fiables sobre la epidemiología del melanoma. Datos de 1999 del Ministerio de Sanidad mostraban tasas de incidencia anual inferiores al 4.5/100 000 habitantes.<sup>10</sup> Ocaña y col.<sup>11</sup> estudiaron la incidencia de melanoma entre 1985-1992 en Granada, y observaron un aumento de la incidencia anual del 4% (de 3.4 a 4.4 por cada 100 000 habitantes). El único intento de registro de la incidencia de melanoma a nivel

Tabla 5. Distribución de los melanomas por espesor en mm (estadios T).

Estadio T	Frecuencia	%	
T0	Intraepidérmicos	107	12.1
T1	< ó = 1 mm	286	32.5
T2	1.01-2.0 mm	123	14
T3	2.01-4.0 mm	103	11.7
T4	> 4.0 mm	71	8
Dato ausente	189	21.3	
<b>Total</b>	<b>879</b>	<b>100</b>	

nacional fue realizado por la Academia Española de Dermatología y Venereología (AEDV) al crear en 1997 el Registro Nacional de Melanoma. Los datos de 1997 fueron presentados en el Congreso Nacional 1998, con una cifra cercana a 6-7 casos nuevos por 100 000 habitantes.<sup>12,13</sup>

La incidencia anual de nuevos casos de melanoma por cada 100 000 habitantes, según nuestros resultados, habría pasado de 5.02 en 1994-1995 a 9.53 en 2001-2002. Si descontamos los pacientes procedentes de otras áreas sa-

Tabla 6. Probabilidad de permanecer con vida, acumulada.

Años desde el diagnóstico	Muertes por melanoma	Probabilidad de permanecer con vida, acumulada
1	29	0.951
2	20	0.915
3	30	0.854
4	11	0.829
5	9	0.806
6	14	0.762
7	5	0.742
8	2	0.730
9	4	0.696
10	1	0.684

nitarias, la incidencia sería de 4.61/100 000 en 1994 y de 7.84/100 000 en 2002.

Se discute si el aumento en la incidencia del melanoma es real o se debe al sesgo introducido por el mayor número de melanomas diagnosticados en fases tempranas.<sup>14-16</sup> Sin

**Tabla 7.** Probabilidad de permanecer con vida, acumulada, según estadio T (espesor en mm).

Estadio T	A los 2 años	A los 5 años	A los 10 años
T1	99.5%	99.5%	99.5%
T2	96.7%	88.6%	65.6%
T3	95.6%	74.1%	69.9%
T4	81.6%	61.2%	46.2%

embargo, esta razón parece insuficiente para explicar totalmente el incremento global en la incidencia de este cáncer.<sup>17,18</sup> Varios autores observaron en los últimos años un aumento no sólo de los melanomas en estadios localizados, sino también de aquellos de gran espesor. También la tasa de mortalidad a los 2 años había aumentado.<sup>19,20</sup>

A pesar del aumento global de la incidencia de melanoma en todo el mundo, parecen existir varias tendencias epidemiológicas que tiene lugar de forma simultánea en poblaciones distintas. Por un lado, nos encontraríamos con una tendencia hacia la disminución del número de melanomas en adultos jóvenes de ciertos países, lo que abre una puerta al optimismo sobre el futuro de la morbilidad y mortalidad del melanoma en nuestra sociedad. Pero no podemos olvidar que la incidencia total de melanoma continúa aumentando de forma global, y que esta tendencia es más marcada y con peor pronóstico en personas de más de 60 años, por lo que debemos seguir

**Tabla 8.** Probabilidad de permanecer con vida, acumulada, según estadio TNM en el momento del diagnóstico (AJCC, 2002).

Estadio TNM	A los 2 años	A los 5 años	A los 10 años
IA	99.5%	98.8%	98.8%
IB	98%	91.9%	61.4%
IIA	93.8%	70.4%	62.9%
IIB	89.2%	56.3%	47.7%
IIC	72.9%	52%	52%
IIIA	85%	79%	55.3%
IIIB	87.8%	43.7%	29.1%
IIIC	33.3%	0%	0%
IV	48.2%	14.8%	9.9%

potenciando la vigilancia y el diagnóstico precoz en este subgrupo poblacional.

En cuanto a la supervivencia global de los pacientes con melanoma, la tasa de mortalidad por melanoma ha continuado aumentando en la población caucásica mundial durante las últimas décadas,<sup>3</sup> aunque a un ritmo más lento que el de la incidencia. Aun así, el número de muertes anuales por melanoma ha continuado aumentando a un ritmo más rápido que el de cualquier otro cáncer, a excepción del linfoma no Hodgkin y el cáncer de pulmón en mujeres, y el cáncer testicular.<sup>21</sup>

En la actualidad, la tasa de mortalidad anual por melanoma varía entre 1-3/100 000 habitantes en el hemisferio norte y 5-10/100 000 habitantes en países como Australia y Nueva Zelanda.<sup>22</sup> Entre 1955 y 1984, la tasa de mortalidad por melanoma cutáneo había ido en aumento un 2% al año en el norte de Europa, EE.UU., Australia y Nueva Zelanda.<sup>23</sup> En los últimos años se han producido cambios muy significativos en las tasas de mortalidad en todos los países del mundo. La mayoría de los países con tasas de mortalidad más elevadas, como los citados anteriormente, han observado recientemente que ésta tenía un incremento muy pequeño, e incluso una disminución, sobre todo en los nacidos entre 1960 y 1980.<sup>24-27</sup> En cambio, datos obtenidos entre 1985 y 1995 muestran que en otros países del sur y el centro de Europa, la tasa de mortalidad por melanoma continuaba aumentando entre los varones de mediana edad, siendo más favorable en las mujeres. El único grupo en el que sigue aumentando la mortalidad por melanoma es en las personas mayores de 60 años.<sup>23</sup>

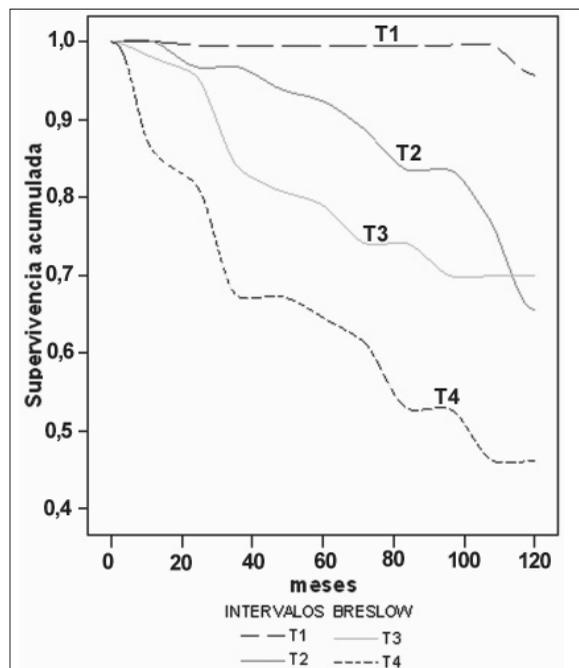
Estas diferencias sugieren que la población mundial se encuentra actualmente en diferentes lugares de la curva epidémica de la mortalidad por melanoma. En Europa, por ejemplo, nos encontramos con un descenso de la mortalidad por melanoma en los países escandinavos, mientras que países mediterráneos como España la tasa de mortalidad ha ido aumentando un 50% cada 5 años.<sup>28</sup>

En nuestro país, a pesar de no disponer de datos fiables sobre la mortalidad por melanoma en nuestra población, la tasa anual de mortalidad por cada millón de habitantes ha aumentado de forma continua, con un incremento anual medio del 2.5% entre 1951 y 1981 de forma global.<sup>29</sup> Posteriormente, Nieto y col. analizaron la evolución

**Tabla 9.** Probabilidad de estar libre de enfermedad, acumulada.

Años desde el diagnóstico	Pacientes con metástasis melanoma	Probabilidad de estar libre de enfermedad, acumulada
1	77	0.868
2	16	0.837
3	13	0.808
4	7	0.790
5	4	0.779
6	3	0.768
7	1	0.763
8	0	0.763
9	3	0.731
10	0	0.731

de la mortalidad por melanoma en España desde 1975 a 1998.<sup>30</sup> Entre los hombres se produjo un marcado incremento hasta 1994, pero a partir de ese año se observó una estabilización e incluso una disminución de la tasa de mortalidad en varones; en las mujeres, en cambio, la tasa de mortalidad había seguido aumentando durante todos los años del estudio. Estos cambios eran atribuidos por

**Figura 5.** Supervivencia acumulada en función del espesor tumoral según índice de Breslow (estadios T).

estos autores a los cambios en el estilo de vida y a los hábitos de exposición solar en nuestro país durante las últimas décadas.

Afortunadamente, a pesar del aumento de su incidencia, la supervivencia a los 5 años parece haber aumentado significativamente durante los últimos años. Datos del Registro de Cáncer de EE.UU. de 1998 indican que en los estadounidenses blancos ha pasado del 80% en 1974-76

**Tabla 10.** Probabilidad de estar libre de enfermedad según estadio T (espesor en mm).

Estadio T	A los 2 años	A los 5 años	A los 10 años
T1	99.5%	99.5%	99.5%
T2	93.3%	87.1%	77.5%
T3	87.3%	74.1%	71.8%
T4	68.6%	59.2%	50.1%

al 89% en 1992-97.<sup>31</sup> En Escocia, este incremento en la supervivencia a los 5 años se ha producido en ambos sexos. Mientras que en 1979-1981 la supervivencia a los 5 años del diagnóstico era del 58% para los hombres y del 74% para las mujeres, en 1991-1993 era de 80% y 85%, respectivamente.<sup>32</sup> También la tasa de mortalidad debida al melanoma, es decir, la proporción de individuos que realmente fallecen por el melanoma, ha disminuido en las últimas décadas, estableciéndose en menos del 20% ente los sujetos de raza blanca de Europa, EE.UU. y Australia.<sup>33</sup>

Esta variación global de la mortalidad tiene, sin ninguna duda, relación con el diagnóstico precoz del melanoma producido por las campañas de prevención primaria y secundaria realizadas de forma exhaustiva en los países de mayor incidencia.<sup>34</sup> La tendencia a producirse un aumento lento e incluso un aplanamiento y una disminución en la mortalidad, que no es proporcional al aumento en la incidencia, sugiere que la detección precoz ha sido efectiva.<sup>33</sup> Este hecho está también relacionado con otro factor evidente: todos los estudios de grupos poblacionales amplios que incluyen el grosor de la lesión demuestran que la proporción de lesiones finas, de menos de 1 mm de profundidad, en el momento del diagnóstico ha aumentado de

manera espectacular, mientras que la proporción de lesiones de más de 3 mm de profundidad ha disminuido.<sup>24</sup> Esta situación ha llevado a algunos autores a considerar que la epidemia de melanoma era más aparente que real y representaba en parte simplemente un aumento en el reconocimiento de una forma de melanoma preexistente e invasiva pero no metastásica.<sup>14-16,35</sup> La cuestión ha producido un interesante debate, con autores que consideran que el incremento es real y otros que abogan por que se produjo un artefacto, debido a una mayor vigilancia, que hace que ese aumento sea irreal.<sup>4</sup> Todos los datos recientes apoyan la hipótesis de que el incremento es real y que además de haber un claro aumento de lesiones de menor grosor debido a las campañas de prevención, el número de tumores de gran espesor no ha disminuido.<sup>36</sup> En España, la mortalidad por melanoma en estadio I era del 16.9% entre 1976 y 1986,<sup>2</sup> muy superior al 3% de mortalidad a los 10 años en nuestros pacientes en estadio I.

Según los resultados obtenidos en nuestra serie, la probabilidad de seguir con vida tenía valores superiores en mujeres que en hombres, e inferiores en mayores de 65 años. Los valores obtenidos en cuanto a probabilidad de permanecer con vida son superiores a los obtenidos por otros trabajos realizados en Europa en años anteriores (Balzi, Italia, 1985-1989;<sup>37</sup> Levi, Suiza, 1980-1994;<sup>38</sup> Mackie, Escocia, 1979-1994<sup>32</sup>).

La supervivencia frente al melanoma, por tanto, parece haber aumentado de forma global e independientemente de la edad y el sexo, durante la última década.

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

- MacLennan R, Green AC, McLeod GR, Martin NG. Increasing incidence of cutaneous melanoma in Queensland, Australia. *J Natl Cancer Inst* 84:1427-32, 1992.
- Lázaro Ochaita P, Avilés Izquierdo JA. Epidemiología del melanoma cutáneo. *Clínicas Dermatológicas de la AEDV*, 2003.
- Diepgen TL, Mahler V. The epidemiology of skin cancer. *Br J Dermatol* 146(Supl.6):1-6, 2002.
- Bevona C, Sober AJ. Melanoma incidence trends. *Dermatol Clin* 20:589-95, vii, 2002.
- Balch CM, Buzaid AC, Soong SJ, Atkins MB, Cascinelli N, Coit DG, et al. Final version of the American Joint Committee on Cancer staging system for cutaneous melanoma. *J Clin Oncol* 19:3635-48, 2001.
- Weinstock MA. Issues in the epidemiology of melanoma. *Hematol Oncol Clin North Am* 12:681-98, 1998.
- Garbe C, McLeod GR, Buettner PG. Time trends of cutaneous melanoma in Queensland, Australia and Central Europe. *Cancer* 89:1269-78, 2000.
- Chang AE, Karnell LH, Menck HR. The National Cancer Data Base report on cutaneous and noncutaneous melanoma: a summary of 84,836 cases from the past decade. *The American College of Surgeons Commission on Cancer and the American Cancer Society. Cancer* 83:1664-78, 1998.
- Sturm RA. Skin colour and skin cancer - MC1R, the genetic link. *Melanoma Res* 2002; 12:405-16. *Cooperative Study. Br J Dermatol* 142:893-8, 2000.
- Rodríguez Blas MC. *Cancer de piel*. Ministerio de Sanidad y Consumo, Subdirección General de Epidemiología, Promoción y Educación para la Salud. Madrid, 1999.

- Ocana-Riola R, Martínez-García C, Serrano S, Buendía-Eisman A, Ruiz-Baena C, Canela-Soler J. Population-based study of cutaneous malignant melanoma in the Granada province (Spain), 1985-1992. *Eur J Epidemiol* 17:169-74, 2001.
- Serrano S. Incidencia de melanoma en España. *Registro Nacional de Melanomas. Libro de Resúmenes XXVII Congreso Nacional de Dermatología y Venereología*. Santander, 32-33, 1998.
- Academia Española de Dermatología y Venereología A. *Registro Nacional de Melanoma*.
- Burton RC, Armstrong BK. Current melanoma epidemic: a nonmetastasizing form of melanoma? *World J Surg* 19:330-3, 1995.
- Rees JL. The melanoma epidemic: reality and artefact. *BMJ* 312:137-8, 1996.
- Swerlick RA, Chen S. The melanoma epidemic: more apparent than real? *Mayo Clin Proc* 72:559-64, 1997.
- Horn-Ross PL, Holly EA, Brown SR, Aston DA. Temporal trends in the incidence of cutaneous malignant melanoma among Caucasians in the San Francisco-Oakland MSA. *Cancer Causes Control* 2:299-305, 1991.
- Van der Esch EP, Muir CS, Nectoux J, Macfarlane G, Maisonneuve P, Bharucha H, et al. Temporal change in diagnostic criteria as a cause of the increase of malignant melanoma over time is unlikely. *Int J Cancer* 47:483-9, 1991.
- Dennis LK. Analysis of the melanoma epidemic, both apparent and real: data from the 1973 through 1994 surveillance, epidemiology, and end results program registry. *Arch Dermatol* 135:275-80, 1999.
- Sim FH, Nelson TE, Pritchard DJ. Malignant melanoma: Mayo Clinic experience. *Mayo Clin Proc* 72:565-9, 1997.

- Lens MB, Dawes M. Global perspectives of contemporary epidemiological trends of cutaneous malignant melanoma. *Br J Dermatol* 150:179-85, 2004.
- Giles GG, Armstrong BK, Burton RC, Staples MP, Thursfield VJ. Has mortality from melanoma stopped rising in Australia? Analysis of trends between 1931 and 1994. *BMJ* 312:1121-5, 1996.
- La Vecchia C, Lucchini F, Negri E, Levi F. Recent declines in worldwide mortality from cutaneous melanoma in youth and middle age. *Int J Cancer* 81:62-6, 1999.
- Balzi D, Carli P, Giannotti B, Paci E, Buiatti E. Cutaneous melanoma in the Florentine area, Italy: incidence, survival and mortality between 1985 and 1994. *Eur J Cancer Prev* 12:43-8, 2003.
- Jemal A, Devesa SS, Fears TR, Hartge P. Cancer surveillance series: changing patterns of cutaneous malignant melanoma mortality rates among whites in the United States. *J Natl Cancer Inst* 92:811-8, 2000.
- Kolmel KF, Kulle B, Lippold A, Seebacher C. Survival probabilities and hazard functions of malignant melanoma in Germany 1972-1996, an analysis of 10433 patients. Evolution of gender differences and malignancy. *Eur J Cancer* 38:1388-94, 2002.
- Edwards BK, Howe HL, Ries LA, Thun MJ, Rosenberg HM, Yancik R, et al. Annual report to the nation on the status of cancer, 1973-1999, featuring implications of age and aging on U.S. cancer burden. *Cancer* 94:2766-92, 2002.
- Coleman MP, Esteve J, Damiacki P, Arslan A, Renard H. Trends in cancer incidence and mortality. *IARC Sci Publ* 1-806, 1993.
- González Arráez JJ, Alfonso Sánchez JL, Jiménez Fernández FJ, Gil Mary A. Melanoma maligno de piel: Estudio de la mortalidad y principales factores de riesgo. España 1951-1983. *Actas Dermo-Sif* 80:33-9, 1989.

# Avances en el tratamiento de *Helicobacter pylori* en pacientes pediátricos

## *Advances in Helicobacter pylori treatment in children*



**Elena Lionetti**, Columnista Experta de SIIC  
Medical Doctor. Dipartimento di Pediatria, Università degli Studi di Catania, Catania, Italia

**Francesco Nicastro**, MD, PhD, Università degli Studi di Bari, Bari, Italia  
**Carlo De Ruvo**, MD, PhD, Università degli Studi di Bari, Bari, Italia  
**Claudia Fontana**, MD, PhD, Università degli Studi di Bari, Bari, Italia  
**Ruggiero Francavilla**, MD, Università degli Studi di Bari, Bari, Italia

### Abstract

Approximately 50% of the world population is infected with *Helicobacter pylori*, with the highest prevalence rates in developing countries. The infection causes gastritis and peptic ulcers and is associated with the development of gastric cancer. Furthermore, younger age at acquisition has been suggested as a means to increase the risk of developing cancer later in life. Several treatment regimens have been proposed to cure this infection, but no therapy leads to a 100% eradication rate at first attempt. The current guidelines suggest the use of triple therapy as first choice treatment of *H. pylori* infection. Unfortunately, in recent years these schedules have shown a progressive reduction in efficacy with eradication rates below 75%. Today, bacterial resistance and side effect occurrence represent the most frequent cause for anti-*H. pylori* treatment failure in clinical practice. In an attempt to improve eradication success rates, we used in a randomised clinical trial a novel 10-day sequential treatment and achieved an eradication rate of 97%. The use of probiotics has recently been proposed in adults and children to increase patients' tolerability by limiting side effects of anti-*H. pylori* eradicating therapies. Finally, the newer generation fluoroquinolones have shown some promise as part of an eradication regimen.

**Key words:** *Helicobacter pylori*, therapy, antibiotics, treatment failure, drug resistance, compliance, probiotics, vaccine



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

### Resumen

Aproximadamente el 50% de la población mundial está infectada por *Helicobacter pylori*, con la mayor tasa de prevalencia en los países en desarrollo. La infección causa gastritis y úlcera péptica y está asociada con la aparición de cáncer gástrico. Además, adquirir la infección a temprana edad sugiere un incremento del riesgo de padecer cáncer a lo largo de la vida. Varios regímenes de tratamiento se han propuesto para curar esta infección, pero ninguna terapia alcanza el 100% de la tasa de erradicación en el primer ensayo. Las normativas actuales sugieren el uso de la terapia triple como primera elección en el tratamiento de la infección por *H. pylori*. Desafortunadamente, en los últimos años estos esquemas mostraron una progresiva reducción de la eficacia con tasas de erradicación menores del 75%. Actualmente, la resistencia bacteriana y los efectos adversos representan la causa más frecuente de fracaso del tratamiento anti-*H. pylori* en la práctica clínica. Con el objeto de mejorar el resultado de la tasa de erradicación, indicamos, en un ensayo clínico aleatorizado, un nuevo tratamiento secuencial de 10 días y obtuvimos una tasa de erradicación de 97%. El uso de probióticos fue propuesto recientemente en adultos y niños para aumentar la tolerancia de los pacientes al limitar los efectos colaterales de las terapias de erradicación de *H. pylori*. Finalmente, la nueva generación de fluoroquinolonas, como parte de los regímenes de erradicación, parece promisorio.

**Palabras clave:** *Helicobacter pylori*, terapéutica, antibióticos, fracaso de tratamiento, aceptación, probióticos, vacuna

### La infección por *Helicobacter pylori*

*Helicobacter pylori* es una bacteria gramnegativa espiralada que coloniza la mucosa gástrica de aproximadamente el 50% de la población mundial, con la mayor tasa de prevalencia en los países en desarrollo.<sup>1</sup> La infección por *H. pylori* tiene una función clave en la patogénesis de la gastritis crónica activa y la úlcera péptica, así como en la atrofia gástrica y la metaplasia intestinal en niños y adultos.<sup>2-3</sup> Una creciente cantidad de pruebas también sostiene la hipótesis que relaciona al *H. pylori* como un cofactor importante en la aparición del cáncer gástrico.<sup>4</sup>

La infección casi siempre se adquiere durante la infancia<sup>5</sup> y, aunque la forma de transmisión definitiva no ha sido aclarada, se estima que la transmisión oral-oral, gástrica-oral y fecal-oral son las más importantes. Otros factores de riesgo para la adquisición de la infección son: el bajo nivel socioeconómico y la presencia de otros miembros de la familia infectados.<sup>6</sup>

El curso clínico de la infección por *H. pylori* es sumamente variable. Los pacientes pediátricos con úlcera péptica presentan dolor epigástrico, vómitos y hematemesis. Sin embargo, esta forma de presentación no es frecuente, ya que la mayoría de los niños infectados son asintomáticos o presentan síntomas dispépticos, relacionados con el complejo tema del dolor abdominal recurrente (más frecuentemente con la dispepsia no ulcerosa). No obstante, los estudios que intentaron establecer una relación causal entre la infección por *H. pylori* y el dolor abdominal recurrente informado resultados incongruentes. Además de predisponer a los pacientes pediátricos a padecer enfermedades gastrointestinales, *H. pylori* ha sido encontrado en asociación con otros trastornos clínicamente significativos, que incluyen al retraso de crecimiento, la anemia por déficit de hierro, la urticaria crónica y la púrpura trombocitopénica idiopática.<sup>7</sup>

### ¿A quiénes tratar?

La primera pregunta en la estrategia de la terapéutica de *H. pylori* incluye la selección de pacientes a tratar. Un tema importante, y frecuentemente debatido, es el trata-

Recepción: 8/5/2007 - Aprobación: 20/12/2007

Primera edición, [www.siicisalud.com](http://www.siicisalud.com): 23/6/2008

Enviar correspondencia a: Elena Lionetti, Dipartimento di Pediatria, Università degli Studi di Catania. Via Francesco Crispi, 177, 95131, Catania, Italia  
[elenalionetti@inwind.it](mailto:elenalionetti@inwind.it)

miento de los niños con síntomas dispépticos o dolor abdominal recurrente, o ambos. De hecho, en el caso de la infección asociada con gastritis crónica y dispepsia no ulcerosa, aunque la erradicación mejora o disminuye los hallazgos histológicos, los síntomas no siempre desaparecen. Este tema se ha complicado por los resultados de un estudio reciente en niños que encontró una mejoría significativa de los síntomas dispépticos después de un seguimiento prolongado y después del tratamiento de *H. pylori* independientemente de su erradicación.<sup>8</sup> Además, algunos trabajos afirman que el tratamiento no parece ser útil en pediatría porque la infección por *H. pylori* en los niños puede ser transitoria<sup>9</sup> debido a que el uso frecuente de antibióticos en otras infecciones comunes puede erradicar la bacteria.<sup>10</sup> Además, en las regiones de alta prevalencia, la tasa de recurrencia de *H. pylori* en niños muy pequeños es muy elevada.<sup>11</sup>

En la actualidad, existen tres guías de práctica clínica (*The Maastricht III Consensus Report*, *Canadian Helicobacter Study Group Consensus Conference* y *North American Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (NASPGHAN) - Medical Position Statement*),<sup>12-14</sup> que recomiendan el tratamiento de todos los niños en las siguientes categorías: a) úlcera péptica, b) linfoma del tejido linfoide asociado a mucosas, c) gastritis atrófica, d) familiares directos con cáncer gástrico, e) anemia por déficit de hierro, y f) púrpura trombocitopénica idiopática. No se recomienda el tratamiento de los niños asintomáticos que se identifican a través de la detección sistemática de los familiares afectados. De acuerdo con el *Maastricht III Consensus Report*, el dolor abdominal recurrente no es una indicación de la estrategia de probar y tratar la infección por *H. pylori* en niños.<sup>12</sup> No obstante, en pacientes pediátricos con síntomas del tracto gastrointestinal superior, luego de la exclusión de otras causas, se debe investigar la presencia de infección por *H. pylori* e iniciar el tratamiento si la infección existe.<sup>12</sup>

### ¿Cómo tratar?

El principal problema del control de la infección por *H. pylori* es que, en la actualidad, ninguna terapéutica tiene una tasa de erradicación del 100% en el primer intento. El uso de antibióticos como única terapia muestra una eficacia relativa: por ejemplo, la amoxicilina erradica *H. pylori* en el 25% de los niños tratados.<sup>15</sup> Las asociaciones de fármacos en terapia doble (amoxicilina más bismuto, amoxicilina más tinidazol o bismuto más tinidazol) o terapia triple (bismuto, amoxicilina y tinidazol) son más satisfactorias, ya que obtienen tasas de erradicación de 73% a 76% en el tratamiento doble y de 74% en el tratamiento triple.<sup>15</sup> No obstante, la eficacia de los antibióticos no depende solamente de la susceptibilidad de la bacteria, sino también de la estabilidad y la eficacia antibacteriana de los fármacos en un medio ácido. Sobre este supuesto se ha sugerido la asociación entre los antibióticos y los antiácidos, ya que produce el aumento del pH, una mejor estabilidad de los antibióticos y la reducción de la secreción gástrica que dan como resultado el incremento de la concentración de los antibióticos. Por esta causa, el *Maastricht III Consensus Report*<sup>12</sup> recomienda como primera elección del tratamiento, la terapia triple compuesta por un inhibidor de la bomba de protones (IBP), usualmente omeprazol, y dos de los siguientes antibióticos: amoxicilina, claritromicina y metronidazol. El tratamiento de 14 días es más efectivo que el de 7 días.<sup>12</sup> No obstante, en pediatría existe poca evidencia disponible para el tratamiento de la infección por *H. pylori* y las guías de práctica

clínica recomiendan el tratamiento en base a los datos extrapolados de los ensayos realizados en adultos.<sup>13,14</sup> Un trabajo de revisión reciente, en niños europeos, informa que la terapia triple convencional alcanzó una tasa de erradicación de 64%, sin mostrar diferencias significativas entre los tratamientos administrados por una o dos semanas; los regímenes triples que incluyen bismuto fueron más eficaces que los tratamientos que incorporaron IBP [77% versus 64%,  $p = 0.02$ ].<sup>16</sup> Los autores concluyen que los tratamientos recomendados para los adultos pueden ser inapropiados para la población pediátrica. Por este motivo, Kato y col. evaluaron la tasa de erradicación de *H. pylori*, en un estudio retrospectivo que incluyó 149 niños japoneses de ocho centros diferentes, e informó que el régimen de amoxicilina, claritromicina o metronidazol erradicó la bacteria en 77% y 87%, respectivamente.<sup>17</sup> Gottrand y col. comunicaron resultados similares con la administración de terapia triple con IBP, amoxicilina y claritromicina, con la cual obtuvieron una tasa de erradicación de 74%.<sup>18</sup> Un estudio multicéntrico italiano incluyó 43 niños para que recibieran, por una semana, en forma aleatoria, un régimen doble de amoxicilina y tinidazol o un régimen triple de IBP más amoxicilina y tinidazol (terapia doble vs. terapia triple): la tasa de erradicación no mostró diferencias significativas (71% y 73%, respectivamente).<sup>19</sup>

### Factores de riesgo para el fracaso del tratamiento

La resistencia a los antibióticos y el cumplimiento del paciente son los factores principales que afectan el resultado de los tratamientos convencionales para la infección por *H. pylori*.<sup>20</sup> La resistencia bacteriana aumenta con el paso del tiempo en algunos países de Europa, debido al uso indiscriminado de antibióticos para tratar infecciones respiratorias. En un reciente estudio europeo multicéntrico, que incluyó 1 233 niños, la tasa de resistencia primaria a claritromicina fue de 24% y la de metronidazol, de 23%. Afortunadamente, la resistencia primaria para ambos antibióticos se encontró solamente en 5% de los pacientes, mientras que la resistencia a amoxicilina todavía es excepcional (0.6%).<sup>21</sup>

Otro factor importante es el bajo cumplimiento del tratamiento por el paciente, debido a la necesidad de ingerir numerosos comprimidos y a la elevada prevalencia de efectos secundarios de los antibióticos, lo cual puede causar que los pacientes dispépticos interrumpan la terapia con el riesgo consecuente de fracaso del tratamiento.<sup>20</sup> Para destacar la importancia de este factor, en relación con el buen resultado de la terapia de erradicación, los autores del documento NASPGHAN recomiendan que "para mejorar la adhesión al régimen terapéutico, el número de medicamentos prescritos, la frecuencia de la administración y la duración de la terapia deben ser llevados al mínimo para que el tratamiento sea exitoso".

Finalmente, en un metanálisis de los últimos años, Huant y Hunt encontraron una mayor eficacia de la terapia triple convencional para la infección por *H. pylori* en la úlcera péptica comparada con la dispepsia no ulcerosa.<sup>22</sup> Los distintos genotipos de *H. pylori* (en la úlcera péptica: predominantemente CagA positivo o citotóxico y en la dispepsia no ulcerosa: predominantemente CagA negativo o no citotóxico) se mencionan para explicar las diferencias en el resultado del tratamiento.<sup>23</sup> De hecho, la hiperemia mucosa, que se relaciona con la gravedad de la gastritis producida por cepas citotóxicas, favorece la difusión de los antibióticos, por medio del incremento del flujo sanguíneo. Otro de los mecanismos propuestos es el aumento de la ac-

tividad antibiótica en las células en división; esta capacidad se observa en el caso del rápido crecimiento de las cepas CagA.<sup>23</sup>

### Nuevas perspectivas terapéuticas

Nuestro grupo realizó un ensayo clínico aleatorizado, para evaluar la eficacia de un nuevo régimen secuencial de 10 días, tal como se utiliza en los adultos, y compararlo con la terapia triple convencional, con el objetivo de mejorar los resultados del tratamiento de erradicación.<sup>24</sup> Los niños fueron asignados al azar, para recibir la terapia secuencial de 10 días, que incluyó la administración de omeprazol (1 mg/kg/día) más amoxicilina (50 mg/kg/día) por 5 días, seguidos por omeprazol (1 mg/kg/día) más claritromicina (15 mg/kg/día) y tinidazol (20 mg/kg/día) por los siguientes 5 días [38 pacientes, 15 varones (39.5%); edad promedio 11.0 años (intervalo: 3.3-16)] o el tratamiento triple convencional de 7 días, que incluyó la administración de omeprazol (1 mg/kg/día) más amoxicilina (50 mg/kg/día) y metronidazol (15 mg/kg/día) [37 pacientes, 15 varones (40.5%); edad promedio 9.9 años (intervalo: 4.3-16)]. Nuestro ensayo mostró una tasa de erradicación significativamente más elevada que la obtenida con la terapia triple convencional (97.3% vs. 75.7%;  $p < 0.02$ ), que es congruente con los resultados de varios estudios efectuados en adultos.<sup>25-29</sup> Más aun, el régimen secuencial fue bien tolerado y aceptado por todos los niños, en forma similar a la terapia triple convencional.

La elevada tasa de erradicación de la terapia secuencial no es afectada por los conocidos factores que influyen en el resultado del régimen triple convencional. Además, el tratamiento secuencial es mucho más efectivo que la terapia triple estándar (77.8% vs. 16.7%) en la erradicación de las cepas resistentes a la claritromicina y es igualmente efectiva en cepas de *H. pylori* CagA positivas o CagA negativas.<sup>29</sup>

La causa de esta elevada tasa de erradicación es desconocida, aunque se proponen algunas hipótesis. Este régimen puede ser considerado como una breve terapia doble seguida por un corto período de terapia triple y el éxito de la erradicación puede deberse al papel clave de la amoxicilina en la primera fase del tratamiento. Se conoce que un curso breve de terapia doble con IBP más amoxicilina erradica *H. pylori* en cerca de 50% de los pacientes infectados y reduce la carga bacteriana en los casos remanentes.<sup>26</sup> Esta disminución de la cantidad de bacterias puede mejorar la respuesta al subsiguiente curso breve de terapia triple.<sup>27,28</sup> Además, la resistencia a amoxicilina es extremadamente rara debido a que requiere más de una mutación en el genoma bacteriano,<sup>29,30</sup> y los esquemas que incluyen este antibiótico pueden prevenir la selección de cepas resistentes a la claritromicina.<sup>30</sup>

Si nuestros resultados son confirmados por un ensayo multicéntrico extenso, la disponibilidad de un régimen terapéutico de erradicación, en casi todos los niños infecta-

dos, puede ser importante en el enfoque de la infección por *H. pylori* e inclinar la decisión a favor del tratamiento.

El tratamiento de erradicación ideal se debe caracterizar por la alta eficacia, la plena adhesión del paciente y la baja incidencia de efectos adversos. Una estrategia dirigida a mejorar la tolerancia del tratamiento debe aumentar el cumplimiento del enfermo y eventualmente incrementar la tasa de erradicación.<sup>30</sup> Por este motivo, el informe de la conferencia de consenso *Maastricht 2000* sobre *H. pylori* incluyó los probióticos, como una herramienta "posible" para el enfoque de la infección<sup>31</sup> y, recientemente, su uso fue propuesto en adultos, para aumentar la tolerancia de los pacientes, al limitar los efectos secundarios de las terapias de erradicación de *H. pylori*.<sup>32-34</sup> En un ensayo aleatorizado, a doble ciego, con placebo y controles, nosotros investigamos el efecto de agregar un probiótico [*Lactobacillus reuteri* (*L. reuteri*) ATCC 55730] sobre los efectos adversos asociados con los antibióticos, durante y después del tratamiento de erradicación de *H. pylori*, en 40 niños consecutivamente evaluados en nuestro departamento. Observamos que los pacientes a quienes se administró *L. reuteri* durante y 10 días después de la terapia de erradicación de *H. pylori* presentaron una incidencia menor de distensión abdominal (0 vs. 25%;  $p < 0.02$ ), de trastornos de la defecación (15% vs. 45%;  $p < 0.04$ ) y de halitosis (5% vs. 35%;  $p < 0.04$ ) que los sujetos cuyo régimen fue suplementado con placebo.<sup>35</sup>

La nueva generación de fluoroquinolonas presenta hallazgos promisorios cuando se incorpora a un régimen de erradicación. La gatifloxacina se absorbe bien en el tracto gastrointestinal y los estudios de susceptibilidad *in vitro* no sugieren problemas de resistencia. Sharara y col. evaluaron la eficacia de la gatifloxacina en combinación con amoxicilina y rabeprazol (una o dos veces por día) durante 7 días en 104 pacientes adultos. La infección fue curada en 48 de los 52 pacientes (92%) tratados con el régimen de dos dosis diarias de rabeprazol.<sup>36</sup> No obstante, no existen datos publicados de ensayos en pacientes pediátricos.

En conclusión, un área importante de investigación clínica en el futuro debe orientarse a la preparación de vacunas contra *H. pylori*. Una vacuna efectiva evitará los problemas asociados con las cepas de *H. pylori* resistentes y será económicamente más beneficiosa que tratar una numerosa población con antibióticos para curar la infección. Además, la memoria inmunológica evocada por una vacuna tiene el potencial de proporcionar una protección más duradera que un breve curso de tratamiento con antibióticos. La vacunación preventiva y terapéutica ha tenido buenos resultados en modelos animales,<sup>37</sup> pero la obtención de una vacuna humana es dificultosa, debido en parte a que *H. pylori* reside en el mucus gástrico, sin atravesar el epitelio, y es inaccesible para algunos mecanismos inmunes efectores.

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. Go MF. Natural history and epidemiology of *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 16(Suppl 1):S3-15, 2002.

2. NIH Consensus Statement. *Helicobacter pylori* in peptic ulcer disease. 12:1-23, 1994.

3. Vaira D, Gatta L, Ricci C, D'Anna L, Miglioli M. *Helicobacter pylori*: diseases, tests and treatment.

*Digest Liver Dis* 33:788-94, 2001.

4. Uemura N, Okamoto S, Yamamoto S, et al. *Helicobacter pylori* infection and the development of gastric cancer. *N Engl J Med* 345:784-9, 2001.

# Efeito da alopregnanolona sobre o desenvolvimento da tolerância rápida ao efeito ansiolítico do etanol

## *Effect of allopregnanolone on development of rapid tolerance to the anxiolytic effect of ethanol*



Adriana Dias Elpo Barbosa, Columnista Experta de SIIC  
Professora do Curso de Medicina. Universidade do Vale do Itajaí (UNIVALI), Itajaí, Brasil

Alice Figueiredo Kikko, Estudante do Curso de Medicina, Universidade do Vale do Itajaí (UNIVALI), Itajaí, Brasil

Paula Karina Vitor Koerich, Estudante do Curso de Medicina, Universidade do Vale do Itajaí (UNIVALI), Itajaí, Brasil

### Abstract

It has been shown that the neurosteroid isopregnanolone blocks the development of rapid tolerance to the anxiolytic effect of ethanol. The aim of the present study was to investigate the influence of allopregnanolone on the development of rapid tolerance to the anxiolytic effect of ethanol in mice. In the first experiment, male Swiss mice were pretreated with allopregnanolone (0.05, 0.10 or 0.20 mg/kg) 30 min before administration of ethanol (1.5 g/kg). Twenty-four hours later, all animals were tested using the plus-maze apparatus. In the second experiment, the effect of pretreatment of mice with flumazenil (2.0 mg/kg) 15 min before the administration of allopregnanolone on rapid tolerance to the anxiolytic effect of ethanol was studied. The results show that pretreatment with allopregnanolone interfered with the development of rapid tolerance to the anxiolytic effect to ethanol. Furthermore, the pretreatment with flumazenil did not block the effect of allopregnanolone on the development of rapid tolerance to ethanol.

**Key words:** alcohol, allopregnanolone, tolerance, anxiolytic, flumazenil



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

### Resumo

Estudos prévios têm mostrado que o neuroesteróide isopregnanolona bloqueou o desenvolvimento da tolerância rápida ao efeito ansiolítico do etanol. O objetivo do presente estudo foi investigar a influência da alopregnanolona sobre o desenvolvimento da tolerância rápida ao efeito ansiolítico do etanol em camundongos (*ratones*). No primeiro experimento, o objetivo foi investigar o efeito da alopregnanolona (0.05, 0.10 ou 0.20 mg/kg) sobre a tolerância rápida ao etanol (1.5 g/kg). No segundo experimento, o efeito do flumazenil (2.0 mg/kg) sobre a influência da alopregnanolona na tolerância rápida ao etanol foi investigado. Os resultados mostram que o tratamento prévio com alopregnanolona interferiu no desenvolvimento da tolerância rápida ao efeito ansiolítico etanol. Além disso (*Además*), o tratamento prévio com flumazenil não interferiu (*no interfirió*) na ação inibitória da alopregnanolona sobre o desenvolvimento da tolerância rápida ao etanol.

**Palabras chave:** álcool, alopregnanolona, tolerância, ansiolítico, flumazenil

### Introdução

Durante muitos anos, as pesquisas (*las investigaciones*) a respeito do álcool têm dedicado (*han dedicado*) uma grande parte de sua atenção para o fenômeno da *tolerância adquirida*, a qual é definida como um processo adaptativo do organismo, onde os efeitos de uma droga diminuem após (*luego de*) um período em que ela é administrada repetidamente.<sup>1</sup> O nosso interesse em investigar o fenômeno da *tolerância adquirida* ao álcool, consiste na hipótese de que a tolerância ao álcool é um dos fatores associados com a dependência a esta droga, contribuindo assim para manutenção e agravamento da dependência da mesma. Sabe-se que o escalonamento de doses, decorrente (*debido a*) do desenvolvimento da tolerância, pode aumentar a probabilidade de ocorrência (*aparición*) de danos orgânicos. Neste sentido, é bastante reconhecido o potencial tóxico do álcool para diversos órgãos ou sistemas. Assim, o estudo da tolerância ao álcool e outras drogas de ação central tem contribuído para o desen-

volvimento de novas estratégias para o tratamento da dependência de drogas, e por isso, estudos têm procurado (*han buscado*) caracterizar os mecanismos envolvidos (*involucrados*) nesse efeito.

A tolerância tem sido estudada em uma abordagem temporal, que permite classificá-la em aguda, rápida e crônica. A tolerância aguda é observada durante o curso de uma única administração do etanol, enquanto (*mientras*) que a tolerância crônica é geralmente detectada após vários dias, semanas ou meses de repetida administração do etanol.<sup>1,2</sup> A tolerância rápida, que é usualmente detectada entre oito e vinte e quatro (*ocho y veinticuatro*) horas após a primeira injeção do etanol,<sup>3-6</sup> tem sido considerada um modelo preditivo (*predictivo*) da tolerância crônica, devido à similaridade observada em ratos (*ratas*) nos dois tipos de tolerância.<sup>7,8</sup>

Estudos têm demonstrado que o etanol em concentrações fisiologicamente e farmacologicamente relevantes afeta (*afecta*) uma variedade de sistemas de neurotransmissores, tais como acetilcolina, monoaminas, aminoácidos e esteróides neuroativos.<sup>9,10</sup> Essa droga também exerce (*ejerce*) importantes efeitos sobre membranas, canais iônicos (*canales iónicos*), sistemas de segundos mensageiros (*segundos mensajeros*) e óxido nítrico.<sup>11-14</sup> O efeito do etanol no receptor GABA-A pode contribuir para os seus efeitos ansiolítico e sedativo<sup>15</sup> e o

Recepción: 4/1/2008 - Aprobación: 31/8/2008  
Primera edición, www.sicisalud.com: 17/10/2008

**Patrocínio:** La Dra. Adriana Dias Elpo Barbosa certifica que "agimos de acordo as normas da institucio apropiada ou do organismo nacional pertinente para o uso de animais de laboratorio".

**Enviar correspondencia a:** Adriana Dias Elpo Barbosa, Universidade do Vale do Itajaí (UNIVALI), 89302-202, Itajaí, Brasil  
adrielpo@univali.br

prejuízo (*el daño*) da aprendizagem e da memória.<sup>16,17</sup> Tem sido relatado (*Se ha informado*) que o desenvolvimento da tolerância e da dependência ao álcool parece estar associado com a redução da efetividade do GABA e/ou benzodiazepinas em algumas regiões do cérebro, em parte, devido a dessensibilização e/ou *down-regulation* do receptor GABA-A.<sup>18,19</sup> Os neuroesteróides são esteróides que podem ser sintetizados *de novo* a partir do colesterol tanto no sistema nervoso central quanto (*como*) no periférico.<sup>20,21</sup> Em adição a sua bem conhecida ação genômica (*acción genómica*), apresentam ações não genômicas,<sup>22</sup> por exemplo, a alopregnanolona, progesterona e epipregnanolona atuam (*actúan*) como moduladores positivos do receptor GABA-A.<sup>23,24</sup> Consistente com sua ação moduladora positiva do receptor GABA-A, a alopregnanolona possui (*posee*) efeitos ansiolítico, hipnótico, anticonvulsivante, relaxante muscular e anestésico.<sup>25-27</sup> Estudos têm demonstrado que a alopregnanolona modula o receptor GABA-A em concentrações nanomolares e micromolares<sup>28</sup> e suas concentrações variam com as flutuações hormonais do ciclo reprodutivo<sup>29-33</sup> e em resposta a estressores (*estresantes*) fisiológicos e ambientais.

Barbosa e Morato,<sup>4,34,35</sup> tem demonstrado que o tratamento prévio com os neuroesteróides sulfato de pregnenolona ou sulfato de dehidroepiandrosterona (moduladores negativos do receptor GABA-A) facilitou a tolerância rápida, enquanto que a epipregnanolona (modulador positivo do receptor GABA-A) bloqueou a tolerância rápida a incoordenação motora (*incoordinación motora*) e hipotermia induzido pelo etanol em camundongos. Estudos realizados por Debatin e Barbosa (2005), demonstraram que a administração prévia da isopregnanolona (modulador positivo do receptor GABA-A) bloqueou a tolerância rápida ao efeito ansiolítico induzido pelo etanol em camundongos quando testados no labirinto em cruz elevado (*laberinto elevado en cruz*). Com o intuito de estender (*Con la intención de extender*) nossos prévios estudos com a isopregnanolona,<sup>36</sup> no presente estudo, foram investigados os efeitos da alopregnanolona (um potente modulador positivo do receptor GABA-A) na tolerância rápida ao efeito ansiolítico do etanol, e a influência do flumazenil (um antagonista do receptor benzodiazepínico) sobre o efeito da alopregnanolona no desenvolvimento da tolerância rápida ao etanol.

## Materiais e métodos

### Animais

Foram utilizados camundongos Suíços, machos, mantidos (*mantenidos*) no biotério Setorial do Laboratório de Farmacologia da Universidade do Vale do Itajaí, com 3 a 3.5 meses de idade e peso entre 35-40 g, mantidos em ambiente com temperatura de  $23 \pm 1^\circ\text{C}$ , com ciclo de luz, claro/escuro, de 12 h (luz ligada (*luz encendida*) às 6 h), tendo (*teniendo*) livre acesso a água e comida. O presente estudo procurou seguir as recomendações do Guia de Uso e Cuidado com Animais Laboratoriais do National Institutes of Health (NIH) dos Estados Unidos e o protocolo experimental foi aprovado pela Comissão de Ética para Uso de Animais da Universidade do Vale do Itajaí (nº. 319/2004).

### Drogas

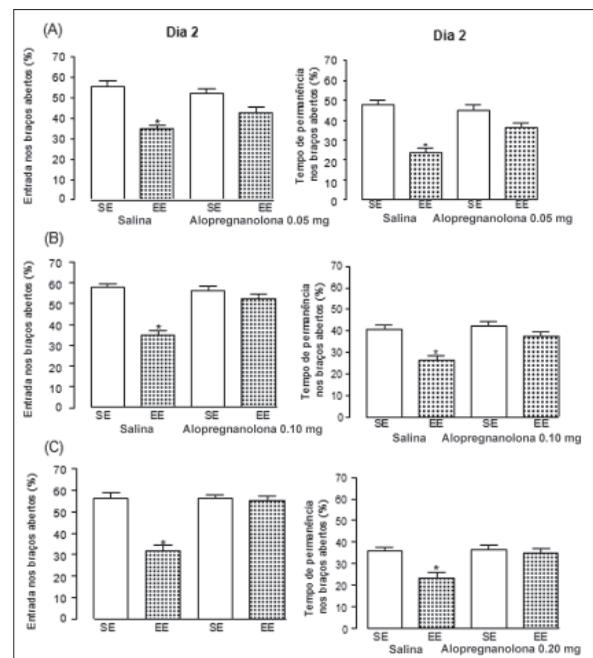
As seguintes drogas foram utilizadas: etanol absoluto p.a. Merck (grau de pureza 99.8%), diluído em solução fisiológica (NaCl 0.9%) a 14% (p/v), em todos os experimentos; alopregnanolona (3 $\alpha$ -hidroxi-5 $\alpha$ -pregnan-20-one

(Research Biochemicals International; EUA); flumazenil (etil-8-fluor-5,6-diidro-5-metil-6-oxi-4H-imidazol [1,5-alfa]-[1,4]benzodiazepínico-3-carboxilato) (Roche) e preparada nas concentrações apropriadas, em solução fisiológica; A solução fisiológica (salina) foi preparada com NaCl (Merck) em água destilada, na concentração de 0.9%. Todas as soluções foram livremente preparadas e administradas por via intraperitoneal (i.p.) e todos os volumes injetados (*inyectados*) foram de 1 ml/kg de peso corporal, exceto (*excepto*) para o etanol que foi ajustado de acordo com a dose utilizada.

### Teste no aparelho do labirinto em cruz elevado

O labirinto em cruz elevado é um aparelho feito (*confeccionado*) de madeira, elevado 56 cm do chão (*piso*), constituído por dois braços abertos (30x5 cm) e dois braços fechados (30x5x30cm), opostos entre si com uma proteção de acrílico com 0.5 cm de altura ao redor (*alrededor*) dos braços abertos, para minimizar a queda (*caída*) dos animais. O aparelho foi mantido (*mantenido*) em uma sala parcialmente escura, iluminada com luz vermelha da intensidade de 44 lux. Antes de ir para o labirinto em cruz elevado, os animais foram colocados em uma arena de madeira (40x40 cm) por 5 minutos para se habituarem (*acostumbar*) com o ambiente do teste. Em seguida, os animais foram colocados no labirinto em cruz elevado durante 5 minutos para o registro das medidas comportamentais (*mediciones conductuales*) que consiste em verificar a frequência de entrada nos braços abertos (FEA) e fechados (FEF) e o tempo de permanência nos braços abertos (TPA) e fechados (TPF).

O modelo do labirinto em cruz elevado é baseado (*se basa*), entre outros fatores, na aversão (*aversión*) natural que roedores apresentam pelos braços abertos do labirinto, pois quando ratos são forçados a permanecerem nesses



**Figura 1.** Efeito da isopregnanolona no desenvolvimento da tolerância rápida ao efeito ansiolítico do etanol em camundongos. Seis grupos receberam salina (S) e outros seis grupos receberam alopregnanolona nas doses de 0.05 (A), 0.10 (B) ou 0.20 (C) mg/kg, i.p., 30 minutos antes da administração de salina (S) ou etanol (E; 1.5 g/kg, i.p.) no dia 1, mas não foram submetidos ao teste. A tolerância rápida aos efeitos do etanol foi observada no dia 2, quando todos os animais foram tratados com etanol (EE) na dose 1.5 g/kg, i.p. Os E.P.M. da porcentagem de entrada nos resultados representam as médias braços abertos e o tempo de permanência nos braços abertos de 10 animais por grupo. \*  $p < 0.05$  comparado ao respectivo grupo controle (ANOVA + Tukey).

braços, mostram manifestações comportamentais e fisiológicas de medo (*miedo*), tais como congelamento, defecação (*defecación*) e aumento de corticosteróides plasmáticos e como uma consequência, permanecem um tempo maior nos braços fechados. A proporção da exploração total nos braços abertos determina uma medida de ansiedade, de tal modo que o aumento nas porcentagens de entradas e de tempo nestes braços é considerado como indicativo de ação ansiolítica de drogas.

### Procedimento experimental

**Experimento 1.** Efeito da alopregnanolona sobre a tolerância rápida ao efeito ansiolítico do etanol. No dia 1 do experimento, três grupos com 20 camundongos foram pré-tratados com salina e três grupos com 20 camundongos foram pré-tratados com alopregnanolona (0.05; 0.10 ou 0.20 mg/kg), respectivamente. Após 30 minutos, cada grupo foi dividido em dois subgrupos com 10 camundongos, recebendo cada um 1.5 g/kg de etanol ou salina, respectivamente e os animais retornaram para suas gaiolas-moradia (*jaulas-morada*). No dia 2, todos os animais foram tratados com a dose de 1.5 g/kg de etanol, e a resposta ansiolítica foi avaliada (*evaluada*).

**Experimento 2.** Efeito da administração prévia do flumazenil sobre o bloqueio da alopregnanolona na tolerância rápida ao efeito ansiolítico do etanol. No dia 1 do experimento, dois grupos com 20 camundongos foram pré-tratados com salina e dois grupos com 20 camundongos

foram pré-tratados com flumazenil (2.0 mg/kg), respectivamente, e após 15 minutos, cada grupo foi dividido em dois subgrupos com 10 camundongos, recebendo cada um 0.20 mg/kg de alopregnanolona ou salina. Trinta (*Treinta*) minutos após as administrações, os respectivos grupos receberam 1.5 g/kg de etanol ou salina, respectivamente, retornando posteriormente para suas gaiolas-moradia. No dia 2, todos os animais foram tratados com a dose de 1.5 g/kg de etanol, e a resposta ansiolítica foi avaliada.

### Análise estatística

Os resultados foram avaliados através da ANOVA de uma e duas vias. O teste *post hoc* empregado (*utilizado*) foi o teste de Tukey. O valor de  $p < 0.05$  foi considerado como significativo e os resultados representam as médias  $\pm$  E.P.M.

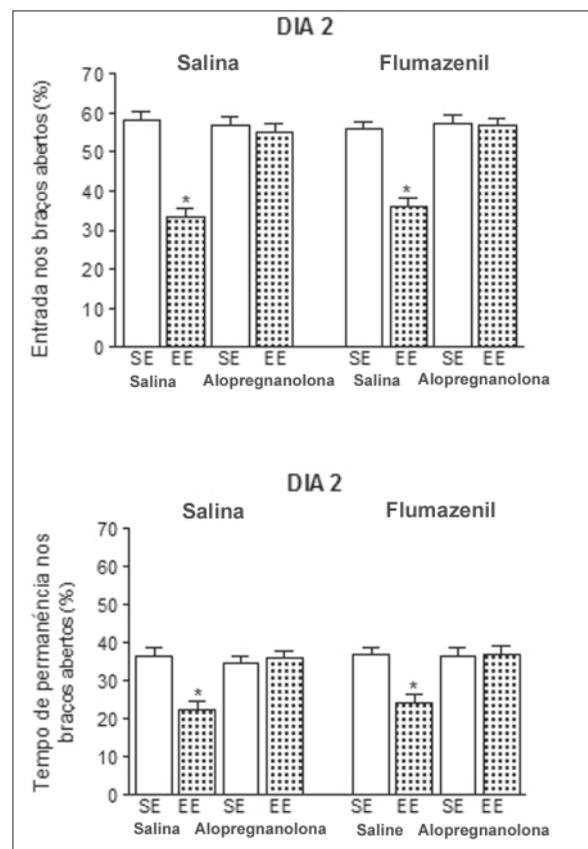
### Resultados

Os resultados do experimento 1 estão representados na figura 1. No dia 2, a administração prévia de alopregnanolona nas doses de 0.10 e 0.20 mg/kg, foi capaz de bloquear o desenvolvimento da tolerância rápida ao efeito ansiolítico do etanol. Entretanto, houve (*hubo*) uma redução do efeito ansiolítico, de forma significativa, nos grupos controle administrados com etanol em ambos os dias sugerindo (*sugiriendo*) que a dose de 1.5 g/kg de etanol produz (*produce*) tolerância rápida. A ANOVA considerou efeito significativo os fatores tratamento com etanol: (Figura 1A: FEA % [ $F_{(1,36)} = 26.34$ ;  $p < 0.0001$ ] e TPA % [ $F_{(1,36)} = 17.58$ ;  $p < 0.0002$ ]; Figura 1B: FEA % [ $F_{(1,36)} = 23.61$ ;  $p < 0.0001$ ] e TPA % [ $F_{(1,36)} = 13.45$ ;  $p < 0.0003$ ]; Figura 1C: TPA % [ $F_{(1,36)} = 7.89$ ;  $p < 0.010$ ]) e o pré-tratamento com alopregnanolona (Figura 1B: FEA % [ $F_{(1,36)} = 14.65$ ;  $p < 0.0005$ ] e TPA % [ $F_{(1,36)} = 17.78$ ;  $p < 0.0002$ ]; Figura 1C: FEA % [ $F_{(1,36)} = 15.87$ ;  $p < 0.0004$ ] e TPA % [ $F_{(1,36)} = 19.32$ ;  $p < 0.0001$ ]). A análise *post hoc* (teste de Tukey) confirmou que o tratamento prévio com alopregnanolona nas doses de 0.10 e 0.20 mg/kg bloqueou a tolerância rápida ao etanol comparada aos grupos controles. Contudo (*Sin embargo*), a dose de 0.05 mg/kg teve (*tuvo*) apenas um bloqueio parcial sobre o desenvolvimento da tolerância rápida (Figura 1A).

A Figura 2 ilustra o efeito da administração prévia de flumazenil sobre o bloqueio da alopregnanolona na tolerância rápida ao etanol. No dia 2, a administração prévia de alopregnanolona na dose de 0.20 mg/kg bloqueou a tolerância rápida e, observou-se (*se observó*) uma redução do efeito ansiolítico nos grupos controle administrados com etanol em ambos os dias. A administração de flumazenil, não alterou (*no cambió*) o bloqueio da tolerância rápida ao efeito ansiolítico do etanol promovido pela alopregnanolona. A ANOVA considerou efeito significativo os fatores tratamento com etanol: (Figura 2: FEA % [ $F_{(1,72)} = 25.67$ ;  $p < 0.0001$ ] e TPA % [ $F_{(1,72)} = 16.75$ ;  $p < 0.0002$ ] e o pré-tratamento com alopregnanolona (Figura 2: FEA % [ $F_{(1,72)} = 15.23$ ;  $p < 0.0004$ ] e TPA % [ $F_{(1,72)} = 18.35$ ;  $p < 0.0002$ ]). A análise *post hoc* (teste de Tukey) confirmou que o tratamento prévio com alopregnanolona (0.20 mg/kg) bloqueou a tolerância rápida quando comparada ao respectivo grupo controle. Contudo, a administração prévia de flumazenil antes do tratamento com alopregnanolona não interferiu no bloqueio da tolerância rápida ao etanol.

### Discussão

No presente estudo (*estudio*), a administração aguda de alopregnanolona, um potente modulador positivo do receptor GABA-A,<sup>23</sup> antes da administração do etanol



**Figura 2.** Efeito da administração prévia do flumazenil sobre o bloqueio da alopregnanolona na tolerância rápida ao efeito ansiolítico do etanol. Os animais foram divididos em dois grupos, um injetado com flumazenil (2.0 mg/kg, i.p.) e o outro com salina. Após a primeira administração metade de cada grupo foi tratado com alopregnanolona (0.2 mg/kg, i.p.) e a outra com salina. Quarenta e cinco minutos após a primeira injeção os grupos foram re-divididos e tratados com etanol (1.5 g/kg, i.p.) ou salina, mas não foram submetidos ao teste. A tolerância rápida aos efeitos do etanol foi observada no dia 2, quando todos os animais foram tratados com etanol na dose 1.5 g/kg. Os E.P.M. da porcentagem de entrada nos resultados representam as médias braços abertos e o tempo de permanência nos braços abertos de 10 animais por grupo. \*  $p < 0.05$  comparado ao respectivo grupo controle (ANOVA + Tukey).

significativamente bloqueou o desenvolvimento da tolerância rápida ao efeito (*al efecto*) ansiolítico do etanol. Estes resultados são consistentes com estudos prévios sobre a influência da isopregnanolona na tolerância rápida ao efeito ansiolítico do etanol em camundongos<sup>36</sup> e também corroboram (*corroboran*) com os resultados sobre a interferência dos neuroesteróides nas tolerâncias rápida e crônica aos efeitos de incoordenação motora e hipotermia induzido pelo etanol.<sup>4,34,35</sup>

As doses de alopregnanolona utilizadas no presente estudo não produziram (*no produjeron*) qualquer efeito residual na performance dos animais no segundo dia. Além disso (*Además*), o efeito deste neuroesteróide parece ser farmacodinâmico e não farmacocinético, uma vez que os nossos resultados e trabalhos prévios têm mostrado que a administração aguda de neuroesteróides não interfere com a farmacocinética do etanol em camundongos e ratos.<sup>4,35-37</sup> Entretanto, pesquisas tem demonstrado que a administração de etanol aumentou os níveis de alopregnanolona e alotetrahydrodeoxicorticosterona no hipocampo e no córtex cerebral de ratos.<sup>38,39</sup> Estudos realizados por Barbosa e Morato<sup>4</sup> mostraram que o muscimol, um agonista do receptor GABA-A, bloqueou o desenvolvimento da tolerância a incoordenação motora induzida pelo etanol, enquanto que agonistas e antagonistas do receptor GABA-B, bloquearam e estimularam, respectivamente a tolerância.<sup>40</sup> Além disso, Barbosa e Morato<sup>4,35,36</sup> também mostraram que os neuroesteróides exercendo (*ejerciendo*) influencia modulatória positiva e negativa nos receptores GABA-A podem bloquear ou estimular a tolerância rápida ao etanol. Portanto (*Por lo tanto*), drogas que atuam no sistema receptor GABA-A podem interferir no desenvolvimento da tolerância rápida aos efeitos do etanol.

O etanol influencia o funcionamento de vários neurotransmissores e receptores acoplados a canais iônicos<sup>41</sup> e seus efeitos sobre a função do complexo receptor GABA-A têm sido extensivamente estudados (*estudiados*).<sup>42,43</sup> Alguns efeitos comportamentais e farmacológicos do etanol (associados ao receptor GABA-A) são similares aos exibidos pela alopregnanolona.<sup>42,44,45</sup> Estudos realizados por Martin-García e col.<sup>45</sup> mostraram que a alopregnanolona administrada no hipocampo diminuiu (*redujo*) o consumo

de etanol em ratos. Assim, a interação da alopregnanolona com os efeitos comportamentais e neuroquímicos do etanol tem recebido considerável atenção. A administração crônica de etanol tem sido associada com uma diminuição na sensibilidade das respostas mediadas pelo receptor GABA-A.<sup>42,46,47</sup> Pesquisas também demonstram que a administração crônica de alopregnanolona produziu uma *down regulation* deste receptor.<sup>48</sup> Além disso, estudos mostram que a remoção (*remoción*) dos precursores de neuroesteróides pela ovariectomia não afetou (afectó) diretamente a neuroadaptação dos receptores GABA-A associados a exposição crônica de etanol.<sup>49</sup> Baseado nestas evidências, poder-se-ia (*se podría*) pensar que o tratamento com alopregnanolona no primeiro dia, aumentasse a *down regulation* do complexo receptor GABA-A promovido pelo etanol, assim aumentando a tolerância ao etanol no segundo dia do experimento. Entretanto, observou-se o contrário, a tolerância induzida pelo etanol foi bloqueada pela alopregnanolona. Então, parece que a influência da alopregnanolona na tolerância rápida ao efeito ansiolítico do etanol não parece estar relacionada a alterações na *down regulation* dos receptores GABA-A. Portanto, outros mecanismos podem estar envolvidos no desenvolvimento da tolerância rápida ao etanol.

O tratamento com o flumazenil, um antagonista do receptor benzodiazepínico, previamente à administração da alopregnanolona, não interferiu no bloqueio da tolerância rápida ao efeito ansiolítico do etanol promovido pela alopregnanolona. Assim, este resultado sugere que o efeito deste neuroesteróide em nosso modelo não parece estar ligado ao sítio do receptor benzodiazepínico. Estes resultados são consistentes com estudos prévios demonstrando que a administração prévia de flumazenil não bloqueou o efeito ansiolítico da alopregnanolona.<sup>50,51</sup> Entretanto, Fernández-Guasti e Picazo<sup>52</sup> mostraram que a administração de flumazenil bloqueou o efeito ansiolítico promovido (*causado*) por este neuroesteróide.

Tomados em conjunto, nossos resultados sugerem que a alopregnanolona influencia no desenvolvimento da tolerância rápida ao efeito ansiolítico do etanol, possivelmente por um mecanismo que envolve o complexo receptor GABA-A. Estudos estão em andamento (*están siendo realizados*) a fim de verificar o possível mecanismo de ação.

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

- Kalant H. Research on tolerance: What can we learn from history? *Alcohol Clin Exp Res* 22:67-76, 1998.
- Chandler JL, Harris RA, Crews TF. Ethanol tolerance and synaptic plasticity. *Trends Pharmacol Sci* 19:491-95, 1998.
- Crabbe JC, Rigter H, Vijlen J, Strijbos C. Rapid development of tolerance to the hypothermic effect of ethanol in mice. *J Pharmacol Exper Ther* 208:128-33, 1979.
- Barbosa ADE, Morato GS. Influence of neurosteroids on the development of rapid tolerance to ethanol in mice. *Eur J Pharmacol* 431:179-88, 2001.
- Barreto PS, Lemos T, Morato GS. NMDA-receptor antagonists block the development of rapid tolerance to ethanol in mice. *Addict Biol* 3:55-64, 1998.

- Rustay NR, Crabbe JC. Genetic analysis of rapid tolerance to ethanol's incoordinating effects in mice: inbred strains and artificial selection. *Behav Genet* 34(4):441-51, 2004.
- Chan AWK, Schanley DL, et al. Cross-tolerance between ethanol and chlordiazepoxide. *Alcohol* 2:209-13, 1985.
- Khanna JM, Kalant H, Weiner J, Chau A. Rapid tolerance and cross-tolerance as predictors of chronic tolerance and cross-tolerance. *Pharmacol Biochem Behav* 41:355-60, 1992.
- Bowen CA, Purdy RH, Grant KA. Ethanol-like discriminative stimulus effects of endogenous neuroactive steroids: effect of ethanol training dose and dosing procedure. *J Pharmacol Exp Ther* 289:405-11, 1999.

- Vanover KE, Suruki M, Robledo S, et al. Positive allosteric modulators of the GABAA receptor: differential interaction of benzodiazepines and neuroactive steroids with ethanol. *Psychopharmacology* 141:77-82, 1999.
- Mihic SJ. Acute effects of ethanol on GABA-A and glycine receptor function. *Neurochemistry International* 35:115-23, 1999.
- Pandey SC. Neuronal signaling systems and ethanol dependence. *Mol Neurobiol* 17:1-15, 1998.
- Snell LD, Claffey DJ, Ruth JA, et al. Novel structure having antagonist actions at both the glycine site of the N-methyl-D-aspartate receptor and neuronal voltage-sensitive sodium channels: biochemical, electrophysiological, and behavioral characterization. *J Pharmacol Exp Ther* 292:215-27, 2000.

# El tratamiento conservador parece la mejor opción para los aneurismas coronarios sin estenosis

## *Conservative treatment is apparently the best option in coronary aneurysms without associated stenosis*



**José Gabriel Galache Osuna**, Columnista Experto de SIIC  
Facultativo especialista en Cardiología. Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España

**Cristina Moreno Ambroj**, Licenciada en Medicina y Cirugía,  
Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España

**Juan Sánchez-Rubio Lezcano**, Licenciado en Medicina y Cirugía, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España

**Isabel Calvo Cebollero**, Licenciada en Medicina y Cirugía, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España

**Mari Cruz Ferrer Gracia**, Licenciada en Medicina y Cirugía, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España

**Luis Javier Placer Peralta**, Doctor en Medicina, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España

### Abstract

*Coronary artery aneurysms are a relatively infrequent finding with a variable incidence depending on the population studied. The most frequent cause is atherosclerosis and, in this case, it is almost always associated to stenosis in coronary arteries. We reviewed the coronary angiographic studies performed in our laboratory in the past 10 years that corresponded to more than 12 000 cases. We identified 13 patients who were admitted with an acute coronary syndrome and whose angiographic studies showed the presence of aneurysms in at least one of the coronary arteries. In these patients, we found no relation between aneurysms and distal or proximal stenosis. We observed an association to masculine sex, but no explanation has been found for this fact. Although there was no angiographic evidence of classical coronary atherosclerosis, we think that atherosclerotic disease could be the etiologic cause. The evolution of coronary aneurysms without associated stenosis in the same coronary artery and probably caused by coronary atherosclerosis is unknown due to the limited literature regarding this subject. Taking into account our experience and the literature reviewed, we consider that, in these cases, medical treatment may be an excellent option for most of the patients, with a good prognosis in the middle-long term follow up.*

**Key words:** coronary aneurysm, atherosclerosis, angiography

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

Los aneurismas coronarios tienen numerosas definiciones; una de las más consensuadas los precisa como aquellas dilataciones de un vaso coronario de al menos 1.5 veces el calibre de la zona sana o, más correctamente, de la zona menos enferma adyacente al mismo, ya que en series de necropsias se confirma que la zona adyacente también es tejido afectado por la enfermedad aterosclerótica y por lo tanto no se puede definir como tejido sano. Se describen fundamentalmente dos tipos de aneurismas en relación con su morfología: sacular y fusiforme. Los aneurismas saculares son más frecuentes y tienen mayor tendencia a presentar complicaciones por diferentes mecanismos: ruptura, trombosis o fistulización a otros vasos.

### Resumen

Los aneurismas coronarios son una patología infrecuente, con una incidencia variable según la población estudiada. La causa más frecuente es la aterosclerosis coronaria, por lo que suele asociarse a estenosis en las coronarias. Realizamos una revisión de todos los estudios angiográficos efectuados en los últimos 10 años en nuestro laboratorio, más de 12 000 pacientes. Trece pacientes mostraron dilataciones aneurismáticas en las coronarias sin relación con estenosis adyacentes. El motivo de ingreso fue un síndrome coronario agudo en la mayoría de los casos, lo que pone de manifiesto la elevada morbilidad asociada de esta patología. Tiene una clara relación con el sexo masculino, sin que hayamos podido encontrar una explicación para esta asociación. A pesar de la ausencia de estenosis coronarias asociadas, creemos que la enfermedad aterosclerótica podría ser su causa etiológica. Debido a la ausencia de grandes registros no se conoce la evolución real de los aneurismas coronarios sin estenosis significativas asociadas y de probable etiología aterosclerótica. En función de nuestra experiencia y de la revisión bibliográfica efectuada, el tratamiento farmacológico conservador es una buena opción en la mayor parte de los pacientes, con buen pronóstico en la evolución a mediano y largo plazo.

**Palabras claves:** aneurisma coronario, aterosclerosis, coronariografía

Los aneurismas fusiformes son más inusuales y suelen presentarse en el contexto de aterosclerosis coronaria y aparecer en zonas posestenosis.

Los aneurismas coronarios, descritos por primera vez en el siglo XVIII, son una patología relativamente infrecuente, con una incidencia en nuestro medio<sup>1</sup> cercana al 2.5%, pero que puede llegar a oscilar entre el 0.5% y el 3% en la población general, según los autores.<sup>2</sup> Como se observa en otros trabajos, podrían aproximarse al 4.8% del total de las angiografías coronarias<sup>3</sup> de un laboratorio de hemodinámica estándar.

La localización dentro del árbol coronario suele ser la siguiente: aparecen con mayor frecuencia en la coronaria derecha<sup>3</sup> y después en la descendente anterior.<sup>4</sup> Son más raros los aneurismas de la arteria circunfleja y excepcionales los que aparecen afectando el tronco común de la arteria coronaria izquierda (TCI), con una incidencia del 0.1%.<sup>5</sup> En ocasiones pueden presentarse como una formación aislada, pero no es infrecuente que aparezcan

Recepción: 23/4/2008 - Aprobación: 24/9/2008

Primera edición, www.sicisalud.com: 6/11/2008

Enviar correspondencia a: José Gabriel Galache Osuna. Hospital Universitario Miguel Servet. C/ Isabel la Católica 1-3, 50009, Zaragoza, España  
galaruiz@comz.org

como afección múltiple en el mismo vaso o afectando todo el árbol coronario.<sup>6</sup>

Los aneurismas coronarios aislados fuera de las situaciones que vamos a describir son excepcionales:<sup>3</sup> etiología congénita<sup>7</sup> por enfermedades sistémicas asociadas a la herencia, en la enfermedad de Kawasaki<sup>8</sup> han sido informados en la población más joven, incluso en niños, no obstante se están publicando series con afección coronaria aneurismática de la enfermedad de Kawasaki<sup>9</sup> con manifestación en la edad adulta, enfermedades del tejido conectivo,<sup>5,10</sup> en la hiperhomocisteinemia,<sup>11</sup> enfermedades infecciosas y en los traumatismos torácicos.<sup>12</sup> Otras causas publicadas, aunque mucho más insólitas, incluyen: el lupus, el síndrome de hipergammaglobulinemia de células E<sup>13</sup> y la enfermedad de Lyme.<sup>14</sup>

Desde el desarrollo del intervencionismo coronario percutáneo se ha puesto de manifiesto un incremento en la incidencia de patología aneurismática en los vasos coronarios, tanto con técnicas con balón como en la angioplastia con *stent*,<sup>15</sup> si bien menos frecuentemente que con la braquiterapia intracoronaria, en la que se han encontrado numerosas series con esta patología tras el tratamiento de lesiones *de novo* y reestenosis del *stent*.<sup>16</sup> En los últimos años, y debido a la aparición del *stent* liberador de drogas, se ha observado un aumento de la patología aneurismática en las zonas de implante del *stent*, posiblemente por un exceso del efecto citotóxico sobre la pared del vaso<sup>17</sup> o por su empleo en situaciones no del todo indicadas, como el IAMEST con elevada carga trombótica.

Suele ser un hallazgo en la mayoría de las situaciones y encontrarse de forma casual en necropsias, ya que suelen cursar asintomáticos.<sup>18</sup> Cuando se manifiestan clínicamente la forma de debut más habitual suele ser el síndrome coronario agudo y dentro de éste más frecuentemente como infarto agudo de miocardio.<sup>19,20</sup> También pueden manifestarse como muerte súbita o taponamiento cardíaco, debidos a la rotura del aneurisma.<sup>21</sup> Menos frecuente es la presentación con síntomas ocasionados por compresión de estructuras adyacentes, que producen manifestaciones clínicas dependientes del órgano afectado.<sup>22</sup>

### Casos clínicos de revisión

En los últimos 10 años (1997-2007) se han realizado en nuestra unidad más de 12 000 angiografías coronarias. Tras examinar todas, seleccionamos aquellas en las que se informó la presencia de aneurismas o dilataciones, locales o difusas, en el árbol coronario. Se encontraron aneurismas coronarios o dilataciones ectásicas en 93 casos, de los que únicamente 13 no mostraban estenosis angiográficas asociadas en las coronarias.

Los factores de riesgo cardiovascular de estos 13 pacientes con aneurismas coronarios sin estenosis asociadas (grupo principal del estudio) se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1. Antecedentes previos y factores de riesgo cardiovascular.

Características	n (%)
Edad	64 (DE 10.2)
Sexo masculino	13 (100%)
Hipertensión	7 (53.8%)
Diabetes	2 (15.3%)
Tabaquismo	10 (77%)
Dislipidemia	9 (69.2%)
IAM antiguo de art. con aneurisma	5 (38.5%)
Revascularización quirúrgica previa	0
ACTP previa	1 (7.7%)
FEVI > 50%	12 (92%)

ACTP: angioplastia coronaria transluminal percutánea; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; IAM: infarto agudo de miocardio.

Entre los factores de riesgo y epidemiológicos destaca un aspecto que nos ha llamado la atención: todos los pacientes eran hombres; ninguna mujer presentó esta patología en la totalidad de las angiografías realizadas desde 1997. Otro dato a resaltar, dado que podría incidir como factor de buen pronóstico a largo plazo en nuestro grupo de pacientes, es que la fracción de eyección del ventrículo izquierdo fue superior al 50% en todos los casos, excepto en un paciente, que fue del 45%.

Aunque su curso suele ser asintomático, un dato que hace desconfiar de la banalidad de esta patología es que ya se había producido un síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST (SCACEST) dependiente de la arteria con aneurisma en un ingreso precedente en 5 de los pacientes (36%); además, claro está, del motivo del ingreso en el que se realizó el estudio angiográfico y se diagnosticó la patología aneurismática coronaria. En 12 pacientes la forma de debut fue un síndrome coronario agudo, en su mayoría un síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST (SCASEST) con alteraciones isquémicas en el registro electrocardiográfico y elevación de la troponina 1 o de la fracción MB de la creatina quinasa. El otro caso se trató de un hallazgo casual en un paciente que iba a ser sometido a cirugía de recambio valvular.

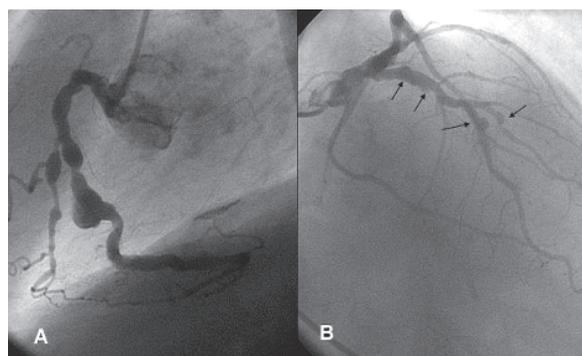


Figura 1. A) Coronaria derecha con múltiples aneurismas, tanto en el vaso principal como en los secundarios (marginal aguda). B) Coronaria izquierda del mismo paciente mostrando tendencia ectásica de arteria descendente anterior proximal y dos pequeños aneurismas, en segmento medio del vaso y en rama diagonal (flechas). Ambos vasos están libres de lesiones estenóticas asociadas a la patología aneurismática.

La angiografía coronaria mostró: dilataciones aneurismáticas múltiples en las arterias epicárdicas principales, en 8 pacientes (Figura 1); afección aneurismática de una sola coronaria, en 3 casos, y dilatación difusa o tendencia ectásica de otra coronaria además de la arteria afectada por el aneurisma, en los 2 restantes. Los hallazgos angiográficos se detallan en la Tabla 2.

En ninguno de estos 13 pacientes los aneurismas se relacionaron con la presencia de estenosis coronarias. Dos casos presentaban lesiones estenóticas angiográficamente significativas, pero en otro vaso coronario.

La coronariografía de 3 de los pacientes mostraba una trombosis parcial o total del aneurisma, los 3 aneurismas trombosados se localizaban en la coronaria derecha (Figura 2). En 9 de los casos la dilatación aneurismática condicionaba un flujo lento o muy lento en la arteria o arterias con aneurisma, siendo el flujo coronario normal únicamente en un caso que tenía dilataciones aneurismáticas muy focales (1 cm) (Tabla 2).

En todos los casos, excepto en uno, la dilatación aneurismática afectaba la arteria responsable del síndrome coronario agudo. En el otro paciente, el síndrome coronario agudo fue difícil de relacionar con el aneurisma, ya que éste afectaba al segmento distal del tronco común de la

Tabla 2. Hallazgos angiográficos y correspondencia clínica.

	IAM actual de la arteria con aneurisma	IAM actual de otra arteria o segunda rama	Estenosis significativas en otra arteria principal	Flujo en arteria con aneurisma	Tipo de aneurisma	Aneurisma en 2 o más vasos
Paciente 1	No	No	No	Lento	Múltiple	Sí
Paciente 2	Sí	No	No	Ausente	Trombosado	Sí
Paciente 3	Sí	No	No	Ausente	Unico y Trombosado	No
Paciente 4	Sí	No	No	Lento	Unico	No
Paciente 5	No	No	No	Lento	Unico	No
Paciente 6	Sí	No	No	Lento	Unico	No
Paciente 7	No	No	No	Muy lento	Múltiple	Sí
Paciente 8	No	No	No	Lento	Múltiple	Sí
Paciente 9	No	No	Sí	Lento	Unico	No
Paciente 10	No	No	No	Normal	Múltiple	Sí
Paciente 11	No	No	No	Lento	Focal y ectasia difusa	Sí
Paciente 12	Sí	No	No	Ausente	Trombosado	Sí
Paciente 13	No	No	No	Lento	Múltiple	Sí

IAM: infarto agudo de miocardio.

coronaria izquierda y segmento proximal de la arteria descendente anterior (Figura 3) con un ECG que presentaba alteraciones de la repolarización en múltiples derivaciones.

Las serologías y otras pruebas analíticas realizadas para descartar etiologías relacionadas con la formación de aneurismas coronarios, como enfermedades del tejido conectivo, lupus, infecciones por espiroquetas (enfermedad de Lyme y sífilis), hiperhomocisteinemia, etc. fueron negativas. No obstante, hay que aclarar que no se realizaron los estudios analíticos y serológicos completos a todos los pacientes revisados y que éstos se llevaron a cabo según criterio del clínico.

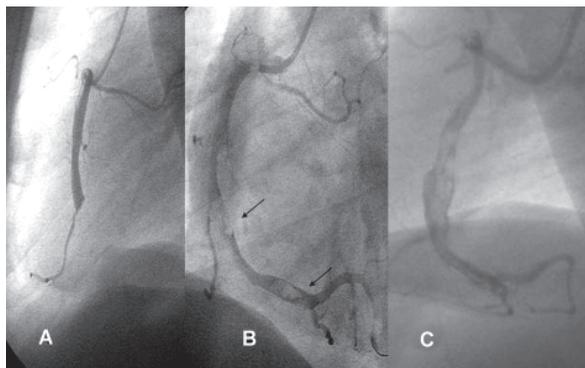


Figura 2. A) Oclusión aguda de coronaria derecha media al inicio de zona de dilatación del vaso. B) Tras recanalización parcial del mismo vaso se aprecian imágenes de grandes trombos (flechas) en zonas ectásicas media y distal de un vaso sin lesiones estenóticas. Otra oclusión aguda de coronaria derecha.

Asimismo, el tratamiento farmacológico fue elegido por el médico clínico responsable del paciente en ese momento, en ausencia de un protocolo definido, tanto en el hospital como en las guías clínicas. Los distintos tipos de tratamiento farmacológico prescrito en los 13 pacientes fueron: múltiple en 10, 6 (46.2%) de ellos recibieron la asociación de ácido acetilsalicílico con dicumarínicos (uno de éstos también con clopidogrel) y los otros 4 (30.7%), doble antiagregación con clopidogrel más ácido acetilsalicílico. De los 3 restantes con monoterapia dos recibían un fármaco antiagregante y el restante un dicumarínico.

El seguimiento clínico de estos pacientes se realizó mediante entrevista personal o comunicación telefónica con el sujeto. El seguimiento medio fue superior a dos años, 849 días (desviación estándar de 605), con un rango de 1 980 días. No se registraron eventos cardíacos mayores durante este período (muerte, IAM o necesidad de revas-

cularización percutánea o quirúrgica). Dos pacientes ingresaron por dolor torácico y fueron dados de alta hospitalaria habiéndose descartado el origen coronario mediante pruebas no invasivas.

También realizamos el seguimiento evolutivo del resto de los pacientes con aneurismas coronarios asociados a estenosis angiográficas que, como recordamos, eran un total de 80 pacientes. Sólo 29 pacientes con aneurismas coronarios y estenosis asociadas continuaron con tratamiento farmacológico aislado (sin revascularización): antiagregación + anticoagulación en el 44% de los casos; doble antiagregación en el 22%, y monoterapia con un antiagregante, el 33% restante; proporciones bastante similares a las del grupo sin estenosis asociadas. Los otros 51 pacientes (76%) con aneurismas asociados a lesiones coronarias fueron sometidos a procedimientos de revascularización, percutánea o quirúrgica, como tratamiento electivo, incluyendo el trasplante cardíaco en dos de ellos.

Los 29 pacientes a los que no se practicó ningún procedimiento de revascularización a pesar de presentar lesiones coronarias fueron sometidos a un seguimiento clínico medio de 904 días, ligeramente superior al del grupo sin lesiones coronarias asociadas, pero sin diferencias estadísticamente significativas en el tiempo medio de seguimiento entre ambos grupos. La incidencia de eventos cardíacos adversos mayores durante el seguimiento fue del 31% (9 pacientes): fallecimiento en 6 casos, IAM en relación con la arteria del aneurisma en 2 pacientes, e IAM de otra localización en el otro caso.

Por último y aunque resultaba evidente, realizamos un análisis comparativo de la incidencia de eventos mayores entre los grupos de pacientes con y sin lesiones estenóticas



Figura 3. Gran aneurisma del tronco común de la coronaria izquierda de un paciente con el resto del árbol coronario sin datos angiográficos de enfermedad aterosclerótica.

vinculadas a los aneurismas. Se utilizó el paquete estadístico proporcionado por el programa SPSS, empleando la prueba de chi cuadrado para el análisis. El grupo sin estenosis coronarias asociadas presentó –como ya sabíamos, puesto que no hubo sucesos durante el seguimiento– una menor incidencia de eventos con respecto al grupo de pacientes que presentaban lesiones coronarias (0 vs. 31%), y esta diferencia fue estadísticamente significativa con un valor de  $p = 0.046$ .

## Discusión

La edad media de los pacientes (64 años), los factores de riesgo cardiovascular que presentaban (el 60% reunía más de 2 factores de riesgo) y el resto de sus antecedentes vasculares (IAM o ACP previos en otra arteria coronaria así como la presencia de lesiones estenóticas en otros vasos), nos hacen especular que la aterosclerosis podría ser la causa etiológica de estos aneurismas, si bien en ninguno de los casos existía relación entre el segmento aneurismático y la presencia de estenosis coronaria proximal o distal a dicho segmento. En un trabajo de revisión<sup>23</sup> sobre aneurismas coronarios en una serie de pacientes con esta patología diagnosticada *post mortem*, mediante autopsia, se encontró que la mitad eran de origen aterosclerótico, el 11% micóticos-embólicos y el 17% congénitos.

No hemos hallado en toda la bibliografía revisada una causa etiológica confirmada y consensuada de esta patología, una vez excluidas enfermedades sistémicas asociadas a la herencia, la enfermedad de Kawasaki, del tejido conectivo, la hiperhomocisteinemia, los agentes infecciosos y los traumatismos torácicos. La enfermedad aterosclerótica, aunque sin la presencia de afección estenótica significativa de la luz de los vasos podría ser la causa de la aparición de aneurismas coronarios por el siguiente mecanismo: en primer lugar, la formación de la placa de ateroma, con lesión de la íntima y la elástica interna y con el ulterior depósito de lípidos, colágeno, células (macrófagos, monocitos, linfocitos T) y abundante proliferación de células musculares lisas.<sup>24</sup> Esta lesión inicial iría progresando lentamente hasta llegar a afectar las capas media y adventicia con el consiguiente *remodeling* y la neoformación de *vasa-vasorum* en la placa de ateroma,<sup>25,26</sup> que podrían provocar la posible dilatación del vaso a ese nivel, lo que formaría el aneurisma.

Este origen aterosclerótico podría ser el de los casos presentados en nuestro registro, puesto que además explicaría el carácter difuso de la afección con presencia de dilataciones aneurismáticas o ectasias múltiples tanto en el mismo vaso como en otras coronarias epicárdicas.

Un detalle a destacar, que nos ha llamado notablemente la atención, es que la totalidad de los pacientes son hombres: no encontramos ninguna mujer con esta patología. No hemos conseguido una explicación fisiopatológica de esta tendencia del varón para este tipo de afección con mayor frecuencia que la mujer. En las más de 12 000 angiografías revisadas las mujeres representaron el 31% del total, es decir, alrededor de 4 000 angiografías, pero ninguna mujer en nuestro medio presentó este tipo de afección coronaria, a pesar de presentar cardiopatía isquémica aterosclerótica con lesiones coronarias estenóticas en más de 2 000 casos y que ésta podía, al igual que en el hombre, ser la causa subyacente de la patología aneurismática.

El hecho de que se trate casi siempre de un paciente varón cuando la causa etiológica sospechada es la aterosclerótica, también ha sido observado en la biblio-

grafía revisada. La mayoría de los artículos sobre aneurismas coronarios ateroscleróticos son casi siempre en forma de caso clínico<sup>12,19,22</sup> y referidos a hombres; igualmente en los pocos trabajos de revisión publicados se confirma esta clara influencia del sexo masculino<sup>2,27</sup> en esta patología. Únicamente cuando la causa etiológica es otra: enfermedad de Kawasaki, infecciosa, enfermedad del colágeno, etc., se observa un equilibrio en la incidencia de la patología aneurismática coronaria entre hombres y mujeres.

La evolución natural de los aneurismas coronarios sin lesiones estenóticas asociadas no es bien conocida, aunque es obvio que sobre ésta inciden de forma determinante la etiología (enfermedad sistémica subyacente), el número y el tamaño de los aneurismas. Algunos trabajos refieren una evolución natural con un curso asintomático en la mayoría de los casos.<sup>1,18</sup>

El debut como IAM transmural secundario a trombosis que ocluya de forma aguda el vaso portador del aneurisma<sup>27,28</sup> o la embolización del trombo hacia la arteria distal, o ambos, son algunas de las complicaciones más importantes. Aunque esta forma de presentación es teóricamente poco frecuente, ha sido la expresión clínica con la que debutó casi la mitad de nuestros pacientes revisados.

La intervención quirúrgica con ligadura o resección total o parcial del aneurisma y la revascularización mediante la colocación de uno o más injertos coronarios podría ser la mejor opción terapéutica<sup>3,4</sup> en pacientes sintomáticos con estenosis coronarias significativas asociadas al aneurisma, obteniendo buenas supervivencias a medio plazo. Nosotros, en el seguimiento a mediano y largo plazo de pacientes con aneurismas coronarios asociados a estenosis y tratados de forma conservadora, encontramos una incidencia de eventos elevada (31%). La evolución de este grupo está influida con toda seguridad por la presencia de enfermedad coronaria no revascularizable por medios quirúrgicos ni percutáneos, lo que le confiere su peor pronóstico.

Como hemos mencionado a lo largo del trabajo, la evolución natural de los pacientes con aneurismas coronarios aislados, sin estenosis coronarias asociadas es desconocida, puede llevar un curso asintomático o bien presentar alguna de las complicaciones descritas en la evolución. En esta situación concreta aún no se ha aclarado cuál es la mejor actitud terapéutica. En un reducido registro<sup>27</sup> de 1985, los investigadores indicaron a todos sus pacientes un tratamiento conservador, con muy mala evolución, puesto que todos ellos sufrieron un infarto agudo de miocardio por oclusión de la arteria coronaria portadora del aneurisma. También hay autores que, más recientemente, comunicaron casos aislados con resultados desalentadores bajo tratamiento anticoagulante,<sup>29</sup> lo cual no hace sino confirmar lo compleja que resulta la toma de decisiones en esta patología. Desgraciadamente, el limitado número de casos descritos en la literatura dificulta aún más la aplicación de medidas terapéuticas protocolizadas.

El tratamiento conservador con antiagregación y anticoagulación oral de forma indefinida, junto con un adecuado control de los factores de riesgo cardiovascular es una de las opciones de más mencionadas en la literatura. Así, hay grupos que han obtenido excelentes resultados<sup>5,20,28,30</sup> sin haber registrado eventos cardíacos mayores (muerte e infarto) durante un seguimiento a mediano plazo. Por otro lado, es necesario tener en cuenta que la terapia doble con antiagregación y anticoagulación no es inocua, ya que pueden presentarse complicaciones hemorrágicas con cierta frecuencia, si bien nosotros, gracias al estrecho control clínico y analítico al que se somete

a estos pacientes y a la media de edad relativamente joven de nuestra muestra, no las hemos observado.

Creemos que estos pacientes deben ser tratados en su mayoría de forma conservadora, pero con fármacos antiagregantes, anticoagulantes o con ambos, ya que sabemos que dejados a su libre evolución sin tratamiento tienen una altísima incidencia de síndrome coronario agudo (forma de debut en más del 90% de nuestros pacientes y antecedente de otro episodio previo al del diagnóstico angiográfico en casi el 40% del total). Otros aspectos que nos llevaron a indicar el tratamiento conservador fueron: la presencia de aneurismas múltiples (en un amplio porcentaje de casos), la ausencia de lesiones coronarias tratables y que la única causa etiológica sospechada de la enfermedad fuese la aterosclerosis.

Por otro lado, opinamos que los aneurismas de gran tamaño, con una mayor tendencia a la trombosis y a la ruptura que los de diámetros menores, se podrían beneficiar más de un tratamiento agresivo con resección del aneurisma y en ocasiones con *by-pass* al vaso distal portador del aneurisma, tratamiento que ha demostrado buena evolución a mediano y largo plazo.<sup>2,12,19,22,31</sup>

### Limitaciones

La principal limitación es el reducido número de pacientes y la ausencia de series grandes en la bibliografía mundial para comparar nuestros hallazgos y extraer conclusiones. Otra limitación importante es la falta de un protocolo

de tratamiento o guía de práctica clínica consensuada para aplicar en este tipo de patología, lo que hace que los pacientes sean tratados de forma heterogénea según el criterio de su especialista en el momento del diagnóstico.

### Conclusión

Con esta reciente revisión de nuestra casuística y los datos obtenidos de la literatura podemos concluir que los aneurismas coronarios sin estenosis asociadas tienen una elevada morbilidad. El síndrome coronario agudo es la forma de debut más frecuente en nuestros pacientes. Sin embargo, no conocemos la incidencia real de esta patología en la población general en nuestro medio y los casos que vemos podrían ser la punta del iceberg, ya que las angiografías realizadas representan únicamente el 0.1% del total. Todo esto sin olvidar que hay un grupo de pacientes con esta patología vascular coronaria que debuta como muerte súbita o taponamiento cardíaco, y que no llegan a ser diagnosticados.

Por todo lo anteriormente expuesto, creemos que una vez que se efectúa el diagnóstico mediante coronariografía, invasiva o no invasiva, el tratamiento conservador podría ser una buena opción para este tipo de pacientes, quizá con la limitación del tamaño del aneurisma, ya que los más grandes se beneficiarían más del tratamiento quirúrgico. No obstante, hacen falta estudios o la elaboración de registros a nivel mundial para confirmar nuestras conclusiones.

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

- Syel M, Lesch M. Coronary artery aneurysm: a review. *Prog Cardiovasc Dis* 40:77-84, 1997.
- Baretella MB, Bott-Silverman C. Coronary artery aneurysm: An unusual case report and a review of the literature. *Cathet Cardiovasc Diagn* 29:57-61, 1993.
- Swaye PS, Fisher LD, Litwin P, et al. Aneurysmal coronary artery disease. *Circulation* 67:134-138, 1983.
- Burns CA, Cowley MJ, Vetrovec GW. Coronary aneurysms: a case report and review. *Cathet Cardiovasc Diagn* 27:106-112, 1992.
- Topaz O, Di Sciascio G, Cowley MJ, et al. Angiographic features of left main coronary artery aneurysms. *Am J Cardiol* 67:1139-1142, 1991.
- Kamil M, Ali Madf, Kunt A. Coronary artery anomalies in adult patients. *Med Sci Monit* 8(9):636-641, 2002.
- Tins B, Greaves M, Bowling T. Neurofibromatosis associated with a coronary artery aneurysm. *Br J Radiol* 73(875):1219-1220, 2000.
- Kato H, Akagi T, Sugimura T, et al. Kawasaki disease. *Coron Artery Dis* 6:194-206, 1995.
- Dauphin C, Motreff P, Souteyrand G, Laurichesse H, Gourdon F, Lesens O. Kawasaki disease is also a disease of adults: report of six cases. *Arch Mal Coeur Vaiss* 100(5):439-447, 2007.
- López-Gómez D, Shaw E, Alió J, Cequier A, Castells E, Esplugas E. Obstrucción del tracto de salida del ventrículo derecho por un pseudoaneurisma gigante de la arteria descendente anterior en un paciente con enfermedad de Bèçhet. *Rev Esp Cardiol* 53:297-299, 2000.
- Wong A, Naik M, Chan C, Chua YL. Giant coronary aneurysms with multiple vascular aneurysms: a rare manifestation of hyperhomocysteinemia. *Catheter Cardiovasc Interv* 52(1):116-119, 2001.
- Martí S, Roldán I, Belloa R, Rincón de Arellano A, Palacios V, Algarra FJ. Aneurisma del tronco común de la arteria coronaria izquierda secundario a traumatismo torácico. *Rev Esp Cardiol* 49:381-383, 1996.
- Young TY, Jerome D, Gupta S. Hyperimmunoglobulinemia E syndrome associated with coronary artery aneurysms: deficiency of central memory CD4+ T cells and expansion of effector memory CD4+ T cells. *Ann Allergy Asthma Imm* 98(4):389-392, 2007.
- Cuisset T, Hamilos M, Vanderheyden M. Coronary aneurysm in Lyme Disease: Treatment by covered stent. *Int J Cardiol* 2007.
- Voigtländer T, Rupprecht HJ, Står P, Nowak B, Kupfenwaser I, Meyer J. Development of a coronary aneurysm 6 months after stent implantation assessed by intracoronary ultrasound. *Am Heart J* 131:833-834, 1996.
- Vandergoten P, Brosens M, Benit E. Coronary aneurysm five months after intracoronary beta-irradiation. *Acta Cardiol* 55(5):313-315, 2000.
- Jindal RK, George R, Singh B. Giant coronary aneurysm following drug eluting stent implantation presenting as fever of unknown origin. *J Invasive Cardiol* 19(7):313-4, 2007.
- Hartnell GG, Parnell BM, Pridie RB. Coronary artery ectasia; its prevalence and clinical significance in 4993 patients. *Br Heart J* 54:392-395, 1985.
- Iwai-Takano M, Oikawa M, Yamaki T, Yamaguchi O, Nakazato K, Ohsugi T. A case of recurrent myocardial infarction caused by a giant right coronary artery aneurysm. *J Am Soc Echocardiogr* 20(11):1318-1320, 2007.
- Galache JG, Sánchez-Rubio J, Calvo I, Chabbar M, Diarte JA, Placer J. Aneurismas coronarios no asociados a lesiones en las arterias coronarias. Tratamiento conservador y evolución en un registro de 6 casos. *Arch Cardiol Mex* 75(3):311-315, 2005.
- Iwasawa Y, Kitamura Y, Higuma K, Ono F, Imoto K, Kimura K. Cardiac tamponade due to rupture of coronary artery fistulas with a giant aneurysm containing a free floating ball thrombus: a case report. *J Cardiol* 50(1):71-76, 2007.
- Grandmougin D, Croisille P, Robin C, et al. Giant coronary artery aneurysm mimicking a compressive cardiac tumour. Imaging features and operative strategy. *Cardiovasc Path* 14:272-275, 2005.
- Daoud AS, Pankin D, Tulgan H, Florentin RA. Aneurysms of the coronary artery. Report of ten cases and review of the literature. *Am J Cardiol* 11:228-237, 1963.
- Fuster V, Corti R, Badimon JJ. The Mikamo Lecture 2002. Therapeutic targets for the treatment of atherothrombosis in the new millennium—clinical frontiers in atherosclerosis research. *Circ J* 66(9):783-790, 2002.
- Silence J, Lupu F, Collen D, Lijnen HR. Persistence of atherosclerotic plaque but reduced aneurysm formation in mice with stromelysin-1 (MMP-3) gene inactivation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 21:1440-1445, 2001.
- Kajinami K, Kasashima S, Oda Y, et al. Coronary ectasia in familial hypercholesterolemia: histopathologic study regarding matrix metalloproteinases. *Mod Pathol* 12(12):1174-1180, 1999.
- Rath S, Har-Zahav Y, Battler A, et al. Fate of nonobstructive aneurysmatic coronary artery disease. Angiographic and clinical follow-up report. *Am Heart J* 109:785-791, 1985.
- Myler RK, Schechtman NS, Rosenblum J, et al. Multiple coronary artery aneurysms in an adult associated with extensive thrombus formation resulting in acute myocardial infarction: successful treatment with intracoronary urokinase, intravenous heparin and oral anticoagulation. *Cathet Cardiovasc Diagn* 24:51-54, 1991.

# El impacto de la depresión sobre la medición de los síntomas negativos en la esquizofrenia

## *The impact of depression on the measurement of negative symptoms in schizophrenia*



Fabien Trémeau, Columnista Experto de SIIC  
Attending Psychiatrist, Nathan S. Kline Institute for  
Psychiatric Research, Nueva York EE.UU.

### Abstract

**Background:** *Depression and negative symptoms represent two syndromes frequently found in schizophrenia. Although these two syndromes are considered as two distinct entities, they share many symptoms, and the impact of depression on the measurement of negative schizophrenic symptoms remains an open question.* **Methods:** *Twenty inpatients with negative schizophrenia (including ten subjects with depressive symptoms) were compared to twenty schizophrenia subjects without negative schizophrenia (including ten subjects with depressive symptoms).* *Negative symptoms were measured with a new rating scale for negative symptoms, the Motor-Affective-Social scale. This scale uses objective measures and differentiates expressive from social/functional negative symptoms.* **Results:** *For subjects without negative schizophrenia, depressive symptoms were associated with a higher level of social but not of expressive negative symptoms. For subjects with negative schizophrenia, depression was not associated with differences in expressive and social negative symptoms.* **Conclusion:** *Although depression and negative schizophrenia share many symptoms, depression has limited impact on the measurement of negative symptoms in schizophrenia. Depression is associated with an increase in social negative symptoms in patients with low level of negative symptoms at baseline. Depression does not increase the degree of negative symptoms in negative schizophrenia. Longitudinal studies should confirm these findings.*

**Key words:** schizophrenia, depression, negative symptoms, blunted affect, Motor-Affective-Social Scale



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

Los síntomas negativos y depresivos son características clínicas frecuentes en la esquizofrenia. Los síntomas negativos se refieren a la ausencia de algunas funciones normales, que incluyen expresión emocional, palabra y motivación social. Cuando se consideran los déficit cognitivos, los síntomas negativos representan el aspecto de la esquizofrenia que debilita funcionalmente<sup>1</sup> y por lo tanto tienen un impacto socioeconómico sustancial. Los sínto-

### Resumen

**Fundamento:** La depresión y los síntomas negativos son dos síndromes que se encuentran frecuentemente en la esquizofrenia. Si bien son considerados dos entidades distintas, comparten muchos síntomas y el impacto de la depresión sobre la medición de los síntomas esquizofrénicos negativos sigue siendo una pregunta sin respuesta. **Métodos:** Se compararon 20 pacientes con esquizofrenia negativa (que incluían 10 sujetos con síntomas depresivos) con 20 sujetos esquizofrénicos sin esquizofrenia negativa (que incluían 10 sujetos con síntomas depresivos). Se midieron los síntomas negativos con una nueva escala para graduarlos, la escala Motora-Afectiva-Social. Esta escala utiliza medidas objetivas y diferencia los síntomas negativos expresivos de los funcionales sociales. **Resultados:** En los sujetos sin esquizofrenia negativa, los síntomas depresivos se asociaron con mayor nivel de síntomas negativos sociales pero no expresivos. En los sujetos con esquizofrenia negativa, la depresión no se asoció con diferencias en los síntomas negativos expresivos y sociales. **Conclusión:** Si bien la depresión y la esquizofrenia negativa comparten muchos síntomas, la primera tiene un impacto limitado sobre la medición de los síntomas negativos en la esquizofrenia. La depresión se asocia con un aumento de los síntomas negativos sociales en pacientes con bajo nivel de síntomas negativos basales. La depresión no aumenta el grado de síntomas negativos en la esquizofrenia negativa. Estos hallazgos deben ser confirmados con estudios longitudinales.

**Palabras clave:** esquizofrenia, depresión, síntomas negativos, aplanamiento afectivo, Escala Motora-Afectiva-Social

mas negativos no representan un dominio unidimensional y varios estudios<sup>2-6</sup> han identificado dos factores importantes: un factor de la expresividad y un factor del comportamiento social. El factor de expresividad está formado por síntomas tales como aplanamiento afectivo, alogia (disminución de la producción verbal) y ausencia de lenguaje gestual (movimientos de las manos y el rostro que están ligados directamente a la palabra para ilustrar o destacar lo que se dice). El factor de funcionamiento social comprende síntomas como retraso motor, anhedonia, falta de motivación y aislamiento social. Los síntomas depresivos son frecuentes en todas las fases de la esquizofrenia. Se ha comunicado una alta prevalencia de síntomas depresivos en las fases prodrómicas, las fases agudas, los períodos postpsicóticos y las fases crónicas de la esquizo-

Recepción: 11/10/2007 Aprobación: 3/5/2008

Primera edición, [www.siicsalud.com](http://www.siicsalud.com): 12/11/2008

Agradecimiento: A Michelle Goggin, por su ayuda en la creación de la Escala Motora-Afectiva-Social.

Enviar correspondencia a: Fabien Trémeau. Nathan S. Kline Institute for Psychiatric Research, NY 10962, Nueva York, EE.UU. [Ftremeau@NKI.RFMH.ORG](mailto:Ftremeau@NKI.RFMH.ORG)

frenia.<sup>7</sup> La estimación de la prevalencia modal alcanza un 25% en la esquizofrenia.<sup>8</sup> Los sujetos con esquizofrenia y depresión tienen peor pronóstico,<sup>7</sup> peor funcionamiento social<sup>9</sup> y mayor riesgo de suicidio.<sup>10</sup>

Se han utilizado escalas de evaluación clínica para medir la depresión en la esquizofrenia,<sup>11</sup> pero la superposición de síntomas entre depresión y síntomas negativos ha sido un problema persistente.<sup>12</sup> Esta superposición de síntomas puede complicar el diagnóstico diferencial entre depresión y síntomas negativos, lo que presenta consecuencias terapéuticas. La depresión en la esquizofrenia responde a medicaciones antidepressivas.<sup>8</sup> Sin embargo, si los médicos confunden los síntomas depresivos con síntomas negativos, la terapia antidepressiva no se iniciará y esto impedirá que los pacientes reciban un tratamiento más adecuado. Esta superposición entre los síntomas depresivos y negativos es muy amplia: alogia, retraso motor, aislamiento social, falta de interés y falta de motivación son síntomas negativos y síntomas depresivos. Algunos autores<sup>13-14</sup> han identificado algunos síntomas más específicos de la depresión, como sentirse deprimido, sentirse desamparado, ideas de culpa e ideación suicida. Debemos señalar que éstos son síntomas subjetivos, y la mayoría de ellos requieren la capacidad de identificar y describir emociones específicas, que se encuentra deteriorada en la esquizofrenia.<sup>15</sup> Por mucho tiempo, el aplanamiento afectivo fue considerado el único síntoma negativo específico de la esquizofrenia.<sup>8</sup> Sin embargo, en un estudio anterior,<sup>16</sup> demostramos que los individuos no esquizofrénicos depresivos tienen déficit en la expresión de las emociones y lenguaje gestual, y en el mismo grado que los sujetos con esquizofrenia. Por lo tanto, el aplanamiento afectivo no puede ser utilizado para diferenciar los síntomas negativos de la depresión. En consecuencia, al parecer no se puede identificar ningún síntoma específico y puede aparecer cualquier síntoma negativo en la depresión. Esta falta de especificidad complica la identificación y la medición de los síntomas negativos, sobre todo en las personas esquizofrénicas depresivas. Por ejemplo, el aplanamiento afectivo en un sujeto esquizofrénico depresivo puede representar un síntoma negativo primario o puede ser secundario a depresión. Algunos autores han advertido en contra de esta dificultad<sup>17</sup> y los únicos criterios utilizados hasta ahora para diferenciar los síntomas negativos primarios de los secundarios se basan en una observación longitudinal (presencia de síntomas negativos antes del inicio de la depresión o falta de respuesta de los síntomas negativos a la terapia antidepressiva). En consecuencia, la diferenciación entre los síntomas negativos y los depresivos se basa en la presencia o ausencia de síntomas depresivos específicos. Un problema restante importante es comprender el impacto de la depresión sobre los síntomas esquizofrénicos negativos: la depresión exacerba los síntomas negativos de la esquizofrenia y, en ese caso, ¿qué síntomas negativos son potenciados por la depresión?

Dado que esta superposición de síntomas entre depresión y síntomas negativos ha sido bien documentada, es esperable encontrar una alta correlación entre depresión y síntomas negativos en la esquizofrenia crónica. Es sorprendente que algunos estudios hayan comunicado correlaciones débiles o moderadas entre depresión y síntomas negativos, y una asociación importante con los síntomas positivos en estudios de corte transversal<sup>18-20</sup> y también en estudios longitudinales.<sup>21</sup> Se observó además una baja correlación entre depresión y síntomas negativos cuando los individuos esquizofrénicos fueron agrupados

según su estado depresivo. La mayoría de los estudios observó que los pacientes esquizofrénicos depresivos no tienen más síntomas negativos que los esquizofrénicos no depresivos.<sup>11,14,18-19,22</sup> Algunos investigadores han interpretado estos hallazgos como una prueba de que la depresión y los síntomas negativos representan dos entidades diferentes, pero no se ha realizado ningún intento por reconciliar estos hallazgos con el problema de la superposición de síntomas. Cuando se identifican muchos síntomas que se presentan en la depresión como síntomas negativos, se deberían esperar puntajes más altos en las escalas de evaluación de síntomas negativos en los sujetos esquizofrénicos depresivos que en los no depresivos. Una explicación reconciliadora podría ser que la depresión es menos frecuente en la esquizofrenia negativa (sujetos con alto grado de síntomas negativos primarios). Uno podría imaginarse que en estos estudios comparativos entre individuos esquizofrénicos depresivos y no depresivos, los pacientes que presentan síntomas negativos primarios graves están sobrerrepresentados en los grupos no depresivos, mientras que los sujetos depresivos tienen pocos síntomas negativos primarios o ninguno y la depresión aumentó el puntaje de los síntomas negativos hasta un nivel comparable al grupo no depresivo. Por lo tanto, los resultados de estos estudios no demuestran que la depresión no aumenta los síntomas negativos en la esquizofrenia. Se debería obtener más información con estudios que agrupen a los sujetos según su nivel de síntomas negativos basales.

En este estudio intentamos evaluar el impacto de la depresión sobre los síntomas negativos y responder las siguientes preguntas: ¿aumenta la depresión los síntomas negativos expresivos y sociales? ¿El impacto de la depresión difiere entre la esquizofrenia negativa y la positiva? Se postuló la hipótesis de que el impacto de la depresión diferiría según el nivel de los síntomas negativos presentes al inicio.

## Métodos

### Sujetos

Participaron 40 individuos con esquizofrenia. Estos sujetos eran pacientes internados en la *Clinical Research and Evaluation Facility del Nathan S. Kline Institute for Psychiatric Research* (NKI), Orangeburg, Nueva York. Todos los sujetos eran angloparlantes, de 18 a 60 años y tenían capacidad para dar su consentimiento. El estudio fue aprobado por el Comité de Investigación del NKI. El diagnóstico, según los criterios del DSM-IV para esquizofrenia, fue evaluado mediante la SCID.<sup>23</sup> Los participantes fueron divididos en pacientes con esquizofrenia negativa y esquizofrenia positiva según su nivel de síntomas negativos, medidos con la Escala para la Evaluación de Síntomas Negativos modificada [*modified Scale for the Assessment of Negative Symptoms* (mSANS)].<sup>24</sup> Además, los participantes fueron clasificados como depresivos o no depresivos según su nivel de síntomas depresivos, medidos con la *Montgomery-Asberg Depression Rating Scale* (MADRS).<sup>25</sup> En consecuencia, se formaron cuatro grupos de 10 sujetos: 1) Grupo A: esquizofrenia positiva (definida por un nivel bajo de síntomas negativos según la conveniencia del estudio) con bajo nivel de síntomas depresivos, 2) Grupo B: esquizofrenia positiva con alto nivel de síntomas depresivos, 3) Grupo C: esquizofrenia negativa con bajo nivel de síntomas depresivos y 4) Grupo D: esquizofrenia negativa con alto nivel de síntomas depresivos.

Tabla 1. Características demográficas y evaluaciones clínicas.

	Esquizofrenia positiva mSANS < 12		Esquizofrenia negativa mSANS > 12		Prueba ómnibus estadística
	Grupo A MADRS < 6	Grupo B MADRS > 12	Grupo C MADRS < 6	Grupo D MADRS > 12	
n	10	10	10	10	
Edad	33.7 años (SD: 9.2)	36.2 (SD: 13)	41.1 (SD: 7.4)	43.4 (SD: 9)	F = 2 df = 3 p = 0.13
Porcentaje de hombres (número)	70% (7)	70% (7)	70% (7)	70% (7)	
Educación (en años)	12.7 (SD: 1.3)	11.6 (SD: 2.8)	10.6 (SD: 1.5)	11.5 (SD: 1.7)	F = 2 df = 3 p = 0.13
Raza / Grupo étnico Negro/Blanco/Hispano/ Otros	7/3//0	7/2/1/0	7/1/0/2	7/2/1/0	
Edad de los primeros síntomas	20 (SD: 8)	17 (SD: 5)	21 (SD: 5)	17 (SD: 5)	F = 1.2 df = 3 p = 0.32
Edad de la primera hospitalización	21 (SD: 8)	18 (SD: 6)	22 (SD: 5)	22 (SD: 11)	F = 0.6 df = 3 p = 0.64
Duración de la enfermedad (en años)	14 (SD: 8)	19 (SD: 12)	19 (SD: 8)	25 (SD: 10)	F = 2.7 df = 3 p = 0.06
Cantidad de meses que pasó en hospitales estatales	26 (SD: 23)	79 (SD: 108)	74 (SD: 68)	80 (SD: 78)	F = 1.2 df = 3 p = 0.34
Subtipos diagnósticos	Paranoide 4 Indiferenciada: 3 Desorganizada: 1 Residual: 2	Paranoide: 6 Indiferenciada: 4 Desorganizada: 0 Residual: 0	Paranoide: 6 Indiferenciada: 4 Desorganizada: 0 Residual: 0	Paranoide: 7 Indiferenciada: 3 Desorganizada: 0 Residual: 0	
Fármacos antipsicóticos	Primera generación: 0 Segunda generación: 10 Combinados: 0	Primera generación: 1 Segunda generación: 6 Combinados: 3	Primera generación: 1 Segunda generación: 7 Combinados: 2	Primera generación: 0 Segunda generación: 8 Combinados: 2	
Fármacos antidepresivos	n = 0	n = 2	n = 0	n = 4	
Estabilizadores del estado de ánimo	n = 5	n = 8	n = 4	n = 1	

MADRS: *Montgomery-Asberg Depression Rating Scale*, escala de evaluación de depresión de Montgomery-Asberg; mSANS: *modified Scale for the Assessment of Negative Symptoms*, escala de evaluación de síntomas negativos modificada.

### Evaluaciones clínicas

Además de la mSANS y la MADRS, a todos los participantes se les aplicaron las siguientes escalas de evaluación clínica: *Positive and Negative Symptom Scale* (PANSS) (escala de síntomas positivos y negativos)<sup>26</sup> y la *Motor-Affective-Social Scale* (MASS) o escala motora-afectiva-social.<sup>6</sup> La MASS es una nueva escala para la evaluación de síntomas negativos, basada sobre la identificación de comportamientos específicos que están ligados a síntomas negativos. Los ítem de la MASS son observables y bien definidos y fácilmente medibles. Las presentaciones de comportamientos específicos se presentan durante la entrevista estructurada. Este método permite una forma de evaluación objetiva y evita la contaminación por impresión global. La MASS incluye dos partes: una entrevista estructurada con el participante y un cuestionario realizado por el personal de enfermería. Este nuevo instrumento mostró propiedades psicométricas excelentes. Con la MASS se obtiene un puntaje total (que varía entre 8 y 32) y dos subpuntajes; uno de la entrevista y otro de conducta por unidad (y cada uno de ellos varía entre 0 y 16). Los puntajes de las entrevistas representan el grado de expresividad que presenta el sujeto al realizar las pruebas. Los puntajes de conducta por unidad miden los síntomas negativos sociales y funcionales. Los puntajes altos en la MASS indican un grado mayor de expresividad y

participación social. También se utilizaron la *Global Assessment Scale* (GAS) o escala de evaluación global,<sup>27</sup> y la Escala de Simpson y Angus<sup>28</sup> para medir los efectos colaterales extrapiramidales. Ningún individuo tuvo un puntaje total superior a 7.

### Asignación a los grupos

La esquizofrenia negativa se definió con un puntaje suma de cuatro subescalas de la mSANS (aplanamiento afectivo, anhedonia, aversión social y apatía) y anhedonia/aversión social superior a 12. Los síntomas depresivos se consideraron de baja intensidad cuando el puntaje total en la MADRS era inferior a 10 (la ausencia de depresión se pudo diagnosticar con un puntaje total en la MADRS inferior a 5) y de alta intensidad cuando el puntaje total en la MADRS era 12 o más. Dado que los síntomas depresivos pueden presentarse como síntomas negativos, se usaron criterios adicionales en los sujetos depresivos. Después de una entrevista clínica y una vez revisadas las historias clínicas para ser clasificados como esquizofrenia negativa, los pacientes depresivos debían haber mostrado síntomas negativos en ausencia de síntomas del estado depresivo en los dos últimos años. Los miembros del grupo de esquizofrenia positiva debían haber presentado ningún síntoma negativo sobresaliente en los últimos años.

## Análisis de los datos

Se compararon las características demográficas con un análisis de la varianza, ANOVA. Para determinar la influencia de los síntomas depresivos sobre el grado de los síntomas negativos se llevó a cabo un análisis de regresión con un modelo lineal generalizado (SAS, procedimiento GENMOD). Este método es una extensión de los modelos lineales tradicionales para manejar observaciones que no tienen una distribución normal. Se llevó a cabo un análisis de regresión separado con todas las evaluaciones clínicas. Las variables independientes fueron «tipo de esquizofrenia» [positiva o negativa] y «depresión» [presente o ausente]. Si se considera la naturaleza exploratoria de este estudio, no se aplicó ninguna corrección por pruebas múltiples en las comparaciones apareadas.

Todas las pruebas fueron de dos colas y el nivel de significación alfa se estableció en 0.05.

## Resultados

### Características demográficas (Tabla 1)

Cada grupo estaba formado por 10 sujetos y los participantes fueron apareados por sexo y nivel de educación. Ninguna característica demográfica diferenció los cuatro grupos.

### Impacto de la depresión sobre las medidas de los síntomas negativos (Tabla 2)

No fue sorprendente que los dos grupos depresivos tuvieran puntajes en la MADRS significativamente mayores que los dos grupos no depresivos y los dos grupos con esquizofrenia negativa tuvieron puntajes totales en la mSANS significativamente mayores que los dos grupos con esquizofrenia positiva. Sin embargo, el grupo con esquizofrenia positiva y depresivo tuvo un grado mayor

de síntomas negativos que el grupo con esquizofrenia positiva no depresivo.

Los análisis de regresión mostraron que la depresión no era un factor importante en todos los puntajes de la MASS. Sin embargo, el término interacción, depresión según tipo de esquizofrenia, fue una variable independiente importante para los puntajes sociales de la MASS. En el grupo con esquizofrenia positiva, los sujetos depresivos mostraron un grado significativamente mayor de síntomas negativos sociales que los sujetos no depresivos ( $t = 2.51$ ,  $p = 0.02$ ), mientras que en el grupo con esquizofrenia negativa, no se observaron diferencias entre los grupos depresivo y no depresivo ( $t = -1.3$ ,  $p = 0.20$ ).

La depresión fue un factor independiente importante en los puntajes total y de síntomas positivos de la PANSS. En la esquizofrenia negativa y positiva, los sujetos depresivos tuvieron puntajes totales mayores en la PANSS que sus análogos no depresivos. Los sujetos no depresivos con esquizofrenia negativa mostraron el grado mínimo de síntomas positivos, mientras que no se pudo observar ninguna otra diferencia importante en los síntomas positivos entre los otros grupos.

### Comparación entre la MASS y la mSANS

A partir de la Tabla 2 se puede observar que la depresión no fue un elemento de predicción importante de los puntajes totales de la MASS. Se realizó un análisis de regresión similar con los puntajes totales de la mSANS como variable dependiente. Entonces tipo de esquizofrenia (chi cuadrado = 74,  $df = 1$ ,  $p < 0.0001$ ), depresión (chi cuadrado = 3.8,  $df = 1$ ,  $p = 0.05$ ) y el término de interacción, depresión según tipo de esquizofrenia (chi cuadrado = 12,  $df = 1$ ,  $p = 0.0007$ ) fueron elementos de predicción importantes. En el grupo con esquizofrenia positiva, los suje-

Tabla 2. Evaluaciones clínicas.

	Esquizofrenia positiva mSANS < 12		Esquizofrenia negativa mSANS > 12		Prueba omnibus(ANOVA) o Regresión logística(GENMOD)	Comparaciones apareadas
	Grupo A MADRS < 6	Grupo B MADRS > 12	Grupo C MADRS < 6	Grupo D MADRS > 12		
Puntajes en la MADRS	1.4 (SD: 2)	16.7 (SD: 4.2)	2.9 (SD: 2)	17 (SD: 5.5)	F = 52 df = 3 p < 0.0001	A, B < C, D
Puntaje total de la SANS	4.4 (SD: 1.8)	8.5 (SD: 2.6)	17.7 (SD: 2.9)	16.5 (SD: 2.3)	F = 69 df = 3 p < 0.0001	A < B < C, D
Puntajes de la escala de Simpson y Angus	0.4 (SD: 0.7)	2.7 (SD: 4.0)	1.3 (SD: 3.4)	0.8 (SD: 1.3)	F = 1.35 df = 3 p = 0.27	
Puntajes totales de la MASS	25.9 (SD: 5)	22.6 (SD: 3.8)	14.5 (SD: 5)	15.7 (SD: 3.7)	Depresión: p = 0.43 NS: p < 0.0001 Interacción: p = 0.10	A, B > C, D
Puntajes de la entrevista de la MASS	11.7 (SD: 3.6)	10.3 (SD: 3.1)	7.7 (SD: 2.9)	7.3 (SD: 2.5)	Depresión: p = 0.33 NS: p = 0.0004 Interacción: p = 0.59	A > C, D B > D
Puntajes de la conducta unitaria de la MASS	14.2 (SD: 1.9)	12.3 (SD: 1.4)	6.8 (SD: 2.7)	8.4 (SD: 2.8)	Depresión: p = 0.82 NS: p < 0.0001 Interacción: p = 0.01	A > B > C, D
Puntajes totales de la PANSS	60 (SD: 13.5)	83 (SD: 11)	79 (SD: 7)	98 (SD: 11)	Depresión: p < 0.0001 NS: p < 0.0001 Interacción: p = 0.52	A < B, C < D
Puntajes de los síntomas positivos de la PANSS	17.3 (SD: 6.8)	21.5 (SD: 4.3)	13.8 (SD: 5.6)	18.9 (SD: 4.4)	Depresión: p = 0.006 NS: p = 0.06 Interacción: p = 0.78	C < B, D
Puntajes de la GAS	39.3 (SD: 3.8)	36.3 (SD: 3.2)	32.5 (SD: 3)	33.1 (SD: 4.4)	Depresión: p = 0.28 NS: p < 0.0001 Interacción: p = 0.11	A > C, D B > C

MADRS: *Montgomery-Asberg Depression Rating Scale*, escala de evaluación de depresión de Montgomery-Asberg; mSANS: *modified Scale for the Assessment of Negative Symptoms*, escala de evaluación de síntomas negativos modificada.

tos depresivos tuvieron puntajes totales más altos en la mSANS que los no depresivos, mientras que no se observaron diferencias importantes en los dos grupos con esquizofrenia negativa. Estos resultados indican que la MASS es menos influida la presencia de depresión que la mSANS.

## Discusión

En este estudio se evaluó la influencia de la depresión sobre los puntajes de los síntomas negativos en la esquizofrenia. La depresión aumentó el nivel de los síntomas negativos sociales pero no expresivos en los sujetos esquizofrénicos con bajo nivel de síntomas negativos iniciales. En la esquizofrenia negativa, la depresión no se asoció significativamente con mayor nivel de síntomas negativos expresivos o sociales. Parece así que la depresión tiene un impacto limitado o ninguno sobre los síntomas negativos en los pacientes que ya tienen síntomas negativos graves.

Nuestros resultados concuerdan con estudios anteriores que mostraron que los pacientes esquizofrénicos depresivos no tienen niveles mayores de síntomas negativos que los esquizofrénicos no depresivos.<sup>11,14,18-19,22</sup>

Entre los pacientes que tenían bajo grado de síntomas negativos, los depresivos mostraron mayor nivel de síntomas negativos sociales que los no depresivos. En esta población, la depresión parece tener un impacto preferencial sobre los síntomas sociales y no sobre los síntomas expresivos. Esta falta de efecto sobre los síntomas expresivos es contraria a nuestro estudio anterior,<sup>16</sup> en el cual mostramos que la depresión se acompaña por una disminución de las expresiones faciales emocionales, la producción verbal y el lenguaje gestual. Se pueden proponer varias explicaciones. Primero, los tamaños de las muestras del estudio fueron algo pequeños y no se puede descartar un error tipo II. Segundo, se debe considerar un error de medición. Sin embargo, volvimos a analizar los datos utilizando la mSANS en lugar de la MASS y se obtuvieron resultados similares. El sujeto depresivo no mostró puntajes significativamente mayores en las subescalas de *Aplanamiento afectivo* y *Alogia* de la mSANS. Tercero, es posible que la depresión pueda conducir a un incremento de los síntomas negativos en la depresión unipolar pero no en la esquizofrenia. Cuarto, una explicación potencial es también un sesgo poblacional. Se compararon sujetos con un nivel algo bajo de síntomas negativos. Aun es posible que en algunos pacientes que tienen bajo nivel de síntomas negativos basales, la depresión conduzca a un aumento grande de los síntomas negativos expresivos y sociales, hasta el punto en que sus puntajes en la mSANS sean mayores que 12 y no fueron incluidos en el estudio. Los estudios longitudinales aclararán mejor este punto.

En la esquizofrenia negativa, la depresión no se asoció con un nivel significativamente mayor de síntomas negativos expresivos o sociales. Parece por lo tanto que la depresión tiene un impacto limitado o ninguno en quienes presentan síntomas negativos primarios graves. Este resultado tiene cierta consecuencia sobre la medición de los síntomas negativos.

A menudo se considera que los síntomas negativos no pueden ser medidos ni identificados como síntomas negativos primarios en presencia de depresión. Este estudio indica que la depresión puede tener un efecto muy limitado sobre el puntaje de los síntomas negativos en los pacientes que presentan un nivel alto de síntomas negativos basales.

En los grupos con esquizofrenia negativa y positiva, los sujetos depresivos tuvieron un nivel mayor de síntomas positivos que sus análogos no depresivos. Este hallazgo es compatible con la investigación previa que mostró una fuerte asociación entre depresión y síntomas positivos en la esquizofrenia.<sup>21</sup> No está claro si esta asociación proviene del hecho de que la depresión tiene lugar preferencialmente en pacientes con síntomas positivos o si la depresión conduce a un aumento de los síntomas positivos.

La diferenciación entre depresión y síntomas negativos tiene relevancia terapéutica y es notable el hecho de que en este estudio pocos pacientes con puntajes altos en la MADRS estaban recibiendo fármacos antidepresivos. Este estudio exige una detección mejor y sistemática de la depresión en la esquizofrenia.

Asimismo, este estudio brinda mayor validez a nuestra nueva escala de evaluación para los síntomas negativos, la MASS. Los puntajes totales de esta escala no fueron influidos por la depresión, lo que confirma los resultados anteriores que no mostraron ninguna asociación importante entre los puntajes de la MASS y los puntajes de la MADRS en una población esquizofrénica mixta.<sup>6</sup>

En conclusión, este estudio permite un mejor conocimiento de la interacción de la depresión con los síntomas negativos en la esquizofrenia. La depresión tiene un efecto diferencial de dos formas. Se observa un primer efecto diferencial según el nivel de los síntomas negativos basales: la depresión se asocia con un nivel mayor de síntomas negativos en los sujetos con bajo nivel de síntomas negativos iniciales, pero no en los sujetos con esquizofrenia negativa. Se puede observar un segundo efecto diferencial en los sujetos con bajo nivel de síntomas negativos basales: la depresión se asoció con un aumento de los síntomas negativos sociales pero no expresivos. Es aconsejable realizar estudios longitudinales.

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. Bowie CR, Reichenberg A, Patterson TL, Heaton RK, Harvey PD. Determinants of real-world functional performance in schizophrenia subjects: correlation with cognition, functional capacity, and

symptoms. *Am J Psychiatry* 163:353-355, 2006.

2. Strauss JS, Carpenter WT Jr, Bartko JJ. The diagnosis and understanding of schizophrenia. Part III. Speculations on the processes that underlie

schizophrenic symptoms and signs. *Schizophr Bull* 61-69, 1974.

3. Liddle PF. The symptoms of chronic schizophrenia. A reexamination of the positive-negative dichotomy. *Brit J Psychiatry* 151:145-151, 1987.

# Utilización de los estudios de reserva funcional renal en pediatría

## Role of renal functional reserve in pediatrics



Stanley Hellerstein, Columnista Experto de SIIC  
Professor of Pediatrics. Children's Mercy Hospitals and Clinics,  
Kansas, EE.UU.

### Abstract

Renal functional reserve (RFR) has been measured in 14 RFR studies on 12 pediatric patients. These children had evidence of a decrease in the number of nephrons due to upper urinary tract damage or absence of one kidney. The studies were done because the children were considered at risk for glomerular hyperfiltration in the absence of evidence of chronic kidney disease. They had normal serum electrolytes, normal urinalyses and glomerular filtration rates above 60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>. Seven studies showed an absence of glomerular hyperfiltration, two studies confirmed glomerular hyperfiltration and one study fell into the «questionable» range for glomerular hyperfiltration. The study was technically unsatisfactory in four instances, two of which were in children with gross anatomic abnormalities. The report illustrates the use of RFR in evaluation of children in a pediatric renal clinic.

**Key words:** renal functional reserve, glomerular filtration rate, creatinine excretion rate, glomerular hyperfiltration, chronic kidney disease

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

En esta comunicación se utiliza la reserva funcional renal (RFR) para identificar a aquellos pacientes que corren riesgo de daño renal progresivo aunque las concentraciones de electrolitos en suero sean normales, el índice de filtración glomerular (IFG) sea mayor de 60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> y no se presente proteinuria persistente.<sup>1,2</sup> La razón clínica de un estudio de RFR es determinar si un paciente es candidato a la terapia nefroprotectora. En presencia de una cantidad menor de glomérulos funcionales debido a anomalías congénitas como riñón funcional único, daño renal intrauterino o adquirido, o extirpación quirúrgica de todo el riñón o parte de él, las respuestas de adaptación pueden conducir a concentraciones normales de electrolitos en suero, un análisis de orina normal y un índice de filtración glomerular por encima de 60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>.<sup>3</sup> La respuesta de adaptación conduce a un aumento del tamaño y la función de los glomérulos residuales. En gran medida, la adaptación refleja un aumento del IFG aislado. Un aumento compensatorio persistente de la presión de filtración glomerular puede conducir a daño renal progresivo.<sup>4</sup>

Nuestro manuscrito "Medición de la reserva funcional renal en niños", publicado en 2004, se basó en 89 estudios de RFR en 78 niños.<sup>5</sup> El estudio mostró que se podían

### Resumen

Se midió la reserva funcional renal en 14 pacientes pediátricos. Estos niños mostraban pruebas de una disminución de la cantidad de nefronas debido al daño de las vías urinarias superiores o a la ausencia de un riñón. Los estudios se realizaron porque se consideró que corrían riesgo de hiperfiltración glomerular en ausencia de pruebas de insuficiencia renal crónica. Los pacientes presentaban electrolitos normales en suero, análisis de orina normal e índices de filtración glomerular mayores de 60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>. Siete estudios mostraron ausencia de hiperfiltración glomerular, dos confirmaron la hiperfiltración glomerular y uno arrojó un resultado «dudoso» para hiperfiltración glomerular. El estudio fue poco satisfactorio desde el punto de vista técnico en cuatro casos, dos de los cuales fueron en niños con anomalías anatómicas macroscópicas. El informe muestra el uso de la reserva funcional renal en la evaluación de los niños en un centro nefrológico infantil.

**Palabras clave:** reserva funcional renal, índice de filtración glomerular, índice de excreción de creatinina, hiperfiltración glomerular, insuficiencia renal crónica

obtener mediciones precisas de la RFR con estimulación del IFG mediante una comida proteica rica en carne y medición del IFG con el protocolo de cimetidina. La literatura en los pacientes adultos y pediátricos se ha concentrado en la identificación de la presencia de hiperfiltración glomerular en distintos grupos de pacientes como aquellos con ausencia congénita de un riñón, nefrectomía unilateral durante el primer año de vida, condición posterior al síndrome urémico hemolítico, diabetes mellitus insulino dependiente y después de un episodio de glomerulonefritis posestreptocócica.<sup>6-12</sup> No hemos observado ningún estudio que describiera el uso de los resultados del estudio de RFR en el tratamiento médico de los pacientes. Esta comunicación describe nuestro uso de la RFR en un contexto clínico pediátrico como herramienta que ayuda a identificar los niños en riesgo de daño renal progresivo que no tienen los hallazgos habituales de la enfermedad renal crónica, es decir, anomalías en las concentraciones de electrolitos en suero, depuración renal muy disminuida o proteinuria. Los niños que presentan hiperfiltración glomerular podrían beneficiarse del tratamiento con un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) o un agente bloqueante de los receptores de angiotensinógeno.

### Pacientes y métodos

Desde que se completó nuestra comunicación de un método para medir la RFR en julio de 2003, hemos llevado

Recepción: 9/7/2007 - Aprobación: 30/1/2008  
Primera edición, www.siic.salud.com: 5/9/2008

Enviar correspondencia a: Stanley Hellerstein. Children's Mercy Hospitals and Clinics, MO 64108, Kansas, EE.UU.  
shellers@cmh.edu

Tabla 1. El diagnóstico en cada niño, indicaciones para un estudio de reserva funcional renal y resultado del estudio.

Paciente #	Edad	Sexo	Diagnóstico	Indicaciones del estudio de RFR	% $\Delta$ IFG%	Comentarios
1	12.8	f	Riñón izquierdo solitario, vejiga hiperactiva, bacteriuria sintomática.	Riñón izquierdo solitario.	-25.2	Estudio poco satisfactorio con el índice de excreción de creatinina basal de 29.71 mEq/kg/24 horas, > 2 SD por encima del rango normal para edad y sexo.
2	13.3	m	Obstrucción congénita bilateral reparada de unión pieloureteral. Estudio de renograma con MAG-3. Izquierdo 17%, Derecho 83% de la función renal.	Condición posobstrucción bilateral de la unión pieloureteral con IFG relativamente alto (96.2 ml/min/1.73m <sup>2</sup> ).	32.4	Estudio satisfactorio – sin hiperfiltración glomerular similar al estudio de RFR de 3 años antes.
3	15.6	m	Obstrucción congénita reparada de unión pieloureteral izquierda. Estudio de renograma con MAG-3. Izquierdo 11%, Derecho 89% de la función renal.	Estudio de RFR study + 9.7% seis años antes.	-40.1	Excreción de Cr basal 31.9 mg/kg/24 horas > SD por encima de la media para la edad. Estudio poco satisfactorio.
3	16.8	m	Estudio de RFR repetido a causa de ausencia de fiabilidad del estudio a la edad de 15.6 años.	Buen estudio desde el punto de vista técnico. La depuración de creatinina después de la cimetidina tiene una variación del 10%, de modo que una reducción del 4.6% indica la ausencia de cambios en la depuración después de la comida.	-4.6	Estudio satisfactorio – se presenta hiperfiltración glomerular. Se inicia tratamiento nefroprotector con un antagonista del receptor de angiotensina II.
4	7.5	m	s/p Rt Gr 4 & Lt Gr 1 VUR con un divertículo de Hutch y disfunción miccional y constipación.	Daño renal intrauterino o adquirido con química normal en suero.	62.8	Estudio satisfactorio. Ausencia de hiperfiltración glomerular.
5	10.8	m	Síndrome de Vaters, vesicostomía, riñón solitario.	Riñón solitario.	28.7	Estudio satisfactorio. Ausencia de hiperfiltración glomerular.
6	9.5	m	Riñón izquierdo solitario.	La depuración de creatinina calculada a partir de [Cr]s y la altura fue de 127.8 ml/min/1.73m <sup>2</sup> , un valor alto para un niño de 6 años con un riñón solitario.	-6.0	Desde el punto de vista técnico fue un estudio bueno con un IFG ligeramente inferior al inicial, lo que sugiere que la filtración glomerular se encuentra en un nivel alto continuo sin capacidad de filtración de reserva. Se inicia la terapia nefroprotectora.
6	10.0	m	Riñón izquierdo solitario. Seguimiento porque la terapia nefroprotectora no condujo a una reducción esperada en el IFG.	IFG basal 85.9 ml/min/1.73m <sup>2</sup> a los 9.5 años mientras recibía terapia nefroprotectora y en 88.1, 94.0 y 116 ml/min/1.73m <sup>2</sup> a los 9.6, 9.7 y 9.8 años.	21.0	Estudio satisfactorio, sin hiperfiltración glomerular. El IFG estimulado (final) mostró capacidad de filtración de reserva renal. Proteinuria inexplicable «extraña» con un cociente Pr/Cr de 0.16 en la recolección basal de orina pero de 3.09 en el estudio estimulado. El cociente Pr/Cr en orina normalmente es < 0.20.
7	5.8	m	Síndrome del abdomen en ciruela pasa, riñón derecho ausente, pielocaliectasia izquierda grave.	La depuración de creatinina calculada a los 5 años fue de 101.3 ml/min/1.73m <sup>2</sup> , un IFG alto para un niño con un riñón solitario con cierto daño renal.	-24.5	IFG estimulado mucho mayor que el basal, posiblemente relacionado con una recolección de orina menos que óptima debido a una pielocaliectasia grave en el sistema del riñón solitario. Se necesita un seguimiento cuidadoso para detectar insuficiencia renal crónica como indicación de la terapia nefroprotectora.
8	14.5	f	Leucemia linfoblástica aguda, [Cr]s aumentada desde 0.7 mg/dl hasta 2.0 mg/dl durante el mes previo a este estudio	Estudio de RFR previo al trasplante de médula ósea.	31.9	Estudio satisfactorio. Ausencia de hiperfiltración glomerular.
9	11.8	m	Obstrucciones bilaterales S/p de la unión pieloureteral con un riñón derecho solitario con adelgazamiento del parénquima.	El estudio de RFR a los 8.9 años mostró un $\Delta$ IFG de 5.7 ml/min/1.73m <sup>2</sup> o 6.8%. Este es un nuevo estudio de la RFR mientras el niño recibe un inhibidor de la ECA y un bloqueante del receptor de angiotensina.	58.2	Estudio satisfactorio. Ausencia de hiperfiltración glomerular. Se suspendió el inhibidor de la ECA y el bloqueante del receptor de angiotensina. Seis semanas más tarde F = IFG 83.5 ml/min/1.73m <sup>2</sup> y [Cr]s = 0.85 mg/dl, valores razonables para esta condición clínica. Seguimiento continuo cuidadoso con un estudio repetido de RFR en el futuro cercano.
10	18.7	f	Riñón izquierdo solitario secundario a extirpación de un riñón derecho displásico quístico poco después del nacimiento.	RFR a los 14.6 años, $\Delta$ IFG = 17.3% con IFG basal = 82.8 ml/min/1.73m <sup>2</sup> . Sin tratamiento nefroprotector	13.2	IFG basal = 81.8 ml/min/1.73m <sup>2</sup> , [Cr]s = 1.02 mg/dl. $\Delta$ IFG dentro del rango de 10-20%. Un aumento >20% sugiere ausencia de hiperfiltración, un aumento del 10-20% es «cuestionable» mientras que < 10% es indicativo de hiperfiltración glomerular. Está indicado el seguimiento. Sin proteinuria.
11	19.3	m	Síndrome de regresión caudal con intestino y vejiga neurogénicos, condición posnecrectomía izquierda.	El estudio de RFR a los 12.5 años es considerado de precisión cuestionable con una excreción de Crx estimulada inicial de 8.67 y final de 9.45 mEq/Kg/24 horas. $\Delta$ IFG = 1.3 ml/min/1.73m <sup>2</sup> o 3%.	-9.4	Técnicamente es un buen estudio que confirma la ausencia de función de reserva renal con IFG actual en un nivel máximo con hiperfiltración glomerular. Preocupa que el síndrome de regresión caudal pueda conducir a la evacuación errática del tracto urinario. Ausencia de proteinuria. Se justifica un seguimiento cuidadoso.
12	6.4	m	Riñón izquierdo displásico quístico no funcional.	Depuración de creatinina calculado a partir del peso y [Cr]s 130.2 ml/min/1.73m <sup>2</sup>	22.6	Estudio satisfactorio. Ausencia de hiperfiltración glomerular.

a cabo 14 estudios de RFR en 12 pacientes pediátricos: 9 varones y 3 niñas.<sup>5</sup> Este estudio fue aprobado por el Comité de Docencia e Investigación del *Children's Mercy Hospital*. En la Tabla 1 se muestra el diagnóstico de cada niño y la indicación para el estudio. Los estudios de RFR se llevaron a cabo en el *Children's Kidney Center*. Los niños recibieron cimetidina por la mañana y por la noche 2 días y 1 día antes del estudio y la mañana del día del estudio. La dosis diaria total de cimetidina fue de 20 mg/kg (hasta un máximo de 1 600 mg) en aquellos que tenían un depuración renal calculada o medida  $> 75$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup>. La depuración utilizada fue la obtenida en una medición anterior de IFG o la calculada con la ecuación:  $C = k \cdot L / (Cr)_s$ , donde los valores de k fueron aquellos determinados en nuestro centro y L es la altura en centímetros. La dosis de cimetidina se redujo apropiadamente en aquellos que tenían un IFG  $< 75$  ml/min/1.73 m<sup>2</sup>.

Durante las 24 horas previas al estudio de RFR los niños recibieron una dieta sin carne, pescado ni pollo, es decir, alimentos que contienen creatinina y precursores de creatinina. Al llegar al Centro Nefrológico Infantil se les solicitó a los niños que evacuaran la vejiga tanto como fuera posible, después de lo cual se realizó un centellograma vesical. Si la orina residual era  $> 10$ -15 ml, se solicitó a los niños que evacuaran una o varias veces más hasta que la orina residual fuera  $< 10$ -15 ml o se observara un volumen constante más grande de orina. Se realizó una recolección de orina cronometrada con precisión aproximadamente de dos horas bajo la supervisión del Centro Nefrológico Infantil. Se requirió un volumen mínimo de 200 ml para ayudar a minimizar los errores de la recolección. Se estimuló a los niños a que ingirieran 5 ml/kg de líquido cada 30 minutos durante el período de recolección de orina.

Se obtuvo una gammagrafía vesical nuevamente al completar el período de recolección de orina y, cuando estaba indicado, se utilizó la evacuación repetida para asegurarse de que el volumen residual fuera  $< 10$ -15 ml o un volumen constante residual más grande. Durante la recolección de orina o inmediatamente después de completarla se obtuvo una muestra de sangre para medir la [Cr]<sub>s</sub>. Esto permitió completar los datos necesarios para medir el IFG basal.

A continuación se suministró a los niños una dieta que proporcionó proteínas en una dosis de 1 g/kg de peso corporal y la comida consistió en leche, queso, huevo y alimentos horneados. La comida fue ingerida en un período

de 30 minutos. Cuarenta minutos después de completar la comida, se solicitó a los niños que realizaran una evacuación lo más completa posible y mediante el uso del mismo protocolo anterior de recolección de orina; se obtuvo así una muestra supervisada de orina de alrededor de dos horas. Durante la recolección de orina o inmediatamente después de completada se obtuvo sangre para la determinación de [Cr]<sub>s</sub>. Esto completó los datos de adquisición de orina y sangre para la medición del segundo IFG, el IFG estimulado. Los volúmenes de orina y las concentraciones de creatinina en orina y suero se midieron en el Laboratorio Renal. Este utiliza una adaptación cinética del método Jaffe.<sup>13</sup> Las mediciones de creatinina se llevaron a cabo en un instrumento químico automático Roche COBAS Mira o Mira S.

## Resultados

La Tabla 2 muestra la [Cr]<sub>s</sub> basal y estimulada, los índices de excreción de creatinina basal y estimulado (índice de Cr exc, calculado como mg de Cr/kg/24 horas) y el IFG basal y estimulado. El  $\Delta$ IFG y el %  $\Delta$ IFG se obtuvieron de restar el IFG estimulado del valor inicial. Se controlaron los índices de excreción de creatinina en mg/kg/24 horas para utilizar estos datos con el fin de determinar si la recolección inicial de orina era apropiada para la edad y el sexo del niño.<sup>14</sup> Se utilizó el rango de referencia para el índice de Cr exc para edad y sexo (media  $\pm$  2 DE) para determinar si los datos basales eran confiables para la medición del IFG.

La Tabla 1 presenta comentarios referentes a cada uno de los estudios de RFR. Siete de los estudios, los de los pacientes #2, 4, 5, el segundo estudio del paciente 6 y los de los pacientes 8, 9 y 12, muestran un aumento porcentual del IFG (% $\Delta$ IFG) después de la comida proteica que fue mayor del 20% del IFG basal. Si bien no existe ningún dato de seguimiento prolongado sobre ello, nuestros estudios –así como los de Cleper y col.– sugieren que la capacidad de filtración de reserva renal normal está presente cuando el IFG estimulado es por lo menos un 20% mayor que el valor basal.<sup>5-7</sup> Se interpretó que los siete estudios de RFR en estos pacientes indicaban que no se presentaba hiperfiltración glomerular.

La Tabla 2 muestra que el estudio en los pacientes #1 y el primer estudio de RFR del paciente #3 fueron considerados poco satisfactorios porque los índices de Cr exc estaban más de 2 DE por encima del índice esperado para la edad.<sup>14</sup> Esto condujo a un IFG basal significativamente

**Tabla 2.** Concentraciones de creatinina en suero basal y estimulada, índices de excreción de creatinina, IFG,  $\Delta$ IFG y %  $\Delta$ IFG de cada estudio de reserva funcional renal.

Paciente#	Edad	Sexo	[Cr] <sub>s</sub> basal mg/dl	Estimulado [Cr] <sub>s</sub> mg/dl	Cr exc basal mg/kg/24 horas	Stim* Cr exc mg/kg/24 horas	IFG basal ml/min/1.73m <sup>2</sup>	[Cr] <sub>s</sub> estimulado* ml/min/1.73m <sup>2</sup>	$\Delta$ IFG ml/min/1.73m <sup>2</sup>	% $\Delta$ IFG%
1	12.8	f	0.89	0.83	29.7	20.7	134.4	100.6	-33.9	-25.2
2	13.3	m	1.11	1.02	21.6	26.3	78.8	104.4	25.6	32.4
3	15.6	m	1.00	1.00	31.9	18.9	180.1	106.6	-73.5	-40.1
3	16.8	m	1.17	1.08	18.9	16.6	127.5	121.6	-5.9	-4.6
4	7.5	m	0.66	0.61	15.2	22.9	86.2	140.4	54.2	62.8
5	10.8	m	1.19	0.88	19.8	20.5	66.2	92.8	26.6	28.7
6	9.5	m	0.71	0.73	19.1	18.4	85.9	80.8	-5.2	-6.0
6	10.0	m	0.61	0.60	19.2	22.9	103.1	124.7	21.6	21.0
7	5.8	m	0.64	0.79	17.0	15.8	82.4	62.2	-20.2	-24.5
8	14.5	f	0.86	0.78	16.2	19.4	73.6	97.1	23.5	31.9
9	11.8	m	0.81	0.77	15.2	22.9	64.5	102.1	37.6	58.2
10	18.7	f	1.02	1.00	17.4	19.3	81.8	92.6	10.8	13.2
11	19.3	m	1.43	1.39	23.2	20.4	81.5	73.8	7.7	-9.4
12	6.4	m	0.67	0.66	16.1	19.3	85.5	104.8	19.3	22.6

mayor que el IFG estimulado. El valor basal de [Cr]s fue 0.89 en el paciente #1 y el [Cr]s estimulado fue 0.83. En el paciente #3 tanto los valores de [Cr]s basal como estimulado fueron 1.0 mg/dl. Los altos valores basales de IFG fueron consecuencia de los índices elevados de excreción de creatinina en orina, es decir del UV alto en la ecuación  $UV/[Cr]s$ . Podría asumirse que los índices de Cr exc altos reflejaron un error de laboratorio en la medición de las concentraciones urinarias de creatinina en el estudio basal. Los índices de Cr exc basales altos no se debieron a un exceso del volumen de orina recogida dado que los volúmenes basales de orina fueron significativamente menores que aquellos después de la comida proteica tanto en el paciente #1 como #3. La medición repetida de las concentraciones urinarias de creatinina confirmó las mediciones originales. Nosotros consideramos que ambos estudios fueron poco satisfactorios por razones que no fueron claras.

El estudio de la RFR en el paciente #7 muestra que el IFG basal era de 82.4 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> y el valor estimulado fue de 62.2 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> (Tabla 2). Se podría esperar que esta discrepancia se debiera a problemas con la recolección de orina en este niño con síndrome del abdomen en ciruela pasa y un sistema colector renal solitario dilatado. Sin embargo, el índice de excreción de creatinina basal sólo fue ligeramente mayor que el estimulado, 0.27 mg/min en comparación con 0.25 mg/min. El IFG estimulado bajo en este caso fue principalmente resultado de las alteraciones de la [Cr]s. El [Cr]s basal fue 0.64 mg/dl y el que siguió a la comida de estimulación fue de 0.79 mg/dl. El seguimiento cuidadoso de este niño que tiene un síndrome del abdomen en ciruela pasa y un riñón solitario con pielocaliectasia es necesario dado que claramente se encuentra en riesgo de insuficiencia renal crónica.

El  $\Delta$ IFG del paciente #10, que tiene un riñón solitario, fue del 13.2% lo que es un "rango cuestionable" para hiperfiltración glomerular, (es decir, 11%-20%). Los resultados de este estudio de RFR confirmaron el valor de  $\Delta$ IFG de 17.3% en un estudio de RFR 4 años antes. El niño se encontraba bien desde el punto de vista clínico, con electrolitos normales en suero, sin proteinuria y con un IFG de 81.8 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>, valor ligeramente por debajo del límite inferior de la normalidad de 90 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>. Obtendremos una evaluación de seguimiento de la RFR en un año.

El paciente #11 tiene síndrome de regresión caudal, intestino y vejiga neurogénicos, y su condición es posnefrectomía. A pesar de estas anomalías notables, las concentraciones de electrolitos en suero son normales, no hay proteinuria y el IFG medido es de 81.5 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>. A los 12.5 años de edad, los índices de excreción de creatinina fueron 8.67 y 9.45 mEq/kg/24 horas, tan bajos como para arrojar dudas sobre la exactitud de la medición del IFG (rango normal esperado de índice de Cr exc es 11.3 a 26.9 mEq/kg/24 horas para un varón de 12 años.<sup>14</sup> El  $\Delta$ IFG fue de 1.2 ml/min/1.73 m<sup>2</sup> o del 3%. El estudio actual con un  $\Delta$ IFG de -9.4% indica que la caída del IFG después de la comida proteica se debió principalmente a la reducción del índice de Cr exc basal de 1.28 mg/min a 1.13 mg/min después de la comida proteica. La [Cr]s fue 1.43 mg/dl en el estudio basal y de 1.39 mg/dl después de la comida proteica. Los datos de este estudio parecen confirmar la probabilidad de hiperfiltración glomerular en este niño con síndrome de regresión caudal e intestino y vejiga neurogénica. No hay proteinuria y como lo indican los dos estudios sobre este niño es difícil estar seguros de las recolecciones precisas de orina en un niño con vejiga neurogénica. Nosotros planificamos un seguimiento cui-

dadoso de este niño. Si la [Cr]s muestra cualquier aumento o si aparece proteinuria persistente introducimos el tratamiento nefroprotector. El segundo estudio sobre el paciente #3 y el estudio inicial de RFR en el paciente #6 mostraron hiperfiltración glomerular. Ambos niños comenzaron con tratamiento nefroprotector. Sin embargo, un segundo estudio de RFR en el paciente #6 después de 6 meses mostró un aumento del IFG del 21% que indica una respuesta normal a la comida de estimulación. Se suspendió la terapia nefroprotectora de este niño con riñón solitario. Repetiremos el estudio después de un año.

## Discusión

Bosch y col. describieron por primera vez el efecto de una comida proteica sobre el IFG en riñones normales y enfermos; utilizaron la depuración simultánea de inulina y creatinina para medir el IFG basal y después de una carga de proteínas.<sup>1,2</sup> Se midió la depuración de inulina y de creatinina basal y después de una carga proteica cada 30 minutos antes y después de la ingestión de 80 g de proteínas como carne roja cocida en adultos. Estos estudios de la depuración renal de inulina requirieron una infusión continua de inulina con un período de equilibrio basal que habitualmente varía de una a dos horas, después dos a tres recolecciones de orina de 30 minutos seguidas por la comida proteica. La comida puede ser ingerida en 20 a 30 minutos y alrededor de 40 minutos después se obtiene orina en períodos que suman otros 90 a 120 minutos. Los estudios de depuración renal de inulina requieren dos vías IV, una para la infusión prolongada de inulina y otra para obtener muestras de sangre y recolecciones de orina cronometradas precisas durante la determinación del IFG basal y después de la comida. En nuestros estudios de depuración renal de inulina en niños necesitamos un período de equilibrio de dos horas para la inulina seguido por tres períodos de recolección de orina de 30 minutos para la medición del IFG en niños. Si se deja el período de comida proteica de 30 minutos seguido por un período de ajuste de 40 minutos y una segunda medición de IFG, se deduce que el uso del método de depuración renal de inulina para la medición de la RFR requiere que el niño tenga dos vías IV durante un período de estudio de aproximadamente 6 horas. Se trata de un estudio tedioso y difícil de llevar a cabo en un paciente pediátrico.

La utilidad del protocolo de creatinina para medir el IFG es consecuencia del bloqueo de la excreción tubular de creatinina por la cimetidina.<sup>15</sup> Cuando se bloquea eficazmente la secreción tubular de creatinina, toda la creatinina de la orina se origina en la filtración glomerular y la creatinina se convierte en un marcador de filtración que se asemeja estrechamente a la inulina. El protocolo de cimetidina para medir el IFG, del cual se ha mostrado que arroja una depuración esencialmente idéntica a la de la inulina, es llevado a cabo sin una vía intravenosa, pero con dos períodos de recolección de orina supervisados de dos horas cada uno y dos extracciones de sangre, que requieren alrededor de 5 horas y media. Estos estudios han sido bien aceptados por nuestros pacientes y sus familias. Como sucede con la depuración renal de inulina, cronometrada con precisión, las recolecciones completas de orina son esenciales para la medición precisa del IFG. Otros investigadores del IFG en niños han utilizado depuración de creatinina, de cimetidina o de inulina para medir el IFG.<sup>1,5,7,9</sup>

El propósito de esta comunicación es mostrar la forma en la que hemos utilizado los estudios de RFR en el tratamiento de los niños con ausencia importante o pérdida de tejido renal funcional. En resumen, los estudios de RFR

fueron útiles para mostrar la ausencia de hiperfiltración glomerular en siete niños con pérdida importante del tejido parenquimatoso renal que muestra que el  $\Delta$ IFG se encontraba en el "rango cuestionable", en el paciente #10. Después de que encontramos ausencia de hiperfiltración glomerular en el segundo estudio del paciente #6 se suspendió la terapia nefroprotectora. Este niño recibe aún tratamiento nefroprotector. El paciente #7, con síndrome del abdomen en ciruela pasa, y el paciente #11, que tiene

un síndrome de regresión caudal, deben ser controlados cuidadosamente, pero sin nuevos estudios de RFR dado que es muy difícil obtener recolecciones precisas de orina en ellos. Se deben repetir los estudios de RFR en el paciente #1 que tiene un riñón izquierdo solitario y el paciente #3 que muestra una disminución pronunciada de la función del riñón izquierdo después de la reparación de la unión pieloureteral, que tuvieron estudios de RFR poco satisfactorios por razones que no son claras.

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. Bosch JP, Saccaggi A, Lauer A, Ronco C, Belledonne M, Glabman S. Renal functional reserve in humans. *Am J Med* 75(6):943-50, 1983.
2. Bosch JP, Lauer A, Glabman S. Short-term protein loading in assessment of patients with renal disease. *Am J Med* 77(5):873-79, 1984.
3. Bosch JP, Lew S, Glabman S, Lauer A. Renal hemodynamic changes in humans. *Am J Med* 81(5):809-15, 1986.
4. Brenner BM, Meyer TW, Hostetter TH. Dietary protein intake and the progressive nature of kidney disease. *N Engl J Med* (11):307:652-59, 1982.
5. Hellerstein S, Berenbom M, Erwin P, Wilson N, DiMaggio S. Measurement of renal functional reserve in children. *Pediatr Nephrol* 19(10):1132-36, 2004.
6. Rugiu C, Oldrizzi L, Maschio G. Renal reserve in patients with solitary kidney. *Semin Nephrol* 15(5):468-74, 1995.
7. Cleper R, Davidovitz M, Halevi R, Eisenstein B. Renal functional reserve after acute poststreptococcal glomerulonephritis. *Pediatr Nephrol* 11(4):473-76, 1997.
8. Sackmann H, Tran-Van T, Tack I, Hanaire-Broutin H, Tauber JP, Ader JL. Renal functional reserve in IDDM patients. *Diabetologia* 41(1):86-93, 1998.
9. Simiz S, Bircan I, Yilmaz GG, Karayalçın B, Güven AG. Renal functional reserve in insulin dependent diabetic children. *Acta Paediatr Jpn* 40(4):341-44, 1998.
10. Donckerwolcke RM, Coppes MJ. Adaptation of renal function after unilateral nephrectomy in children with renal tumors. *Pediatr Nephrol* 16(7):568-74, 2001.
11. Dieguez S, Ayuso S, Brindo M, Osinde E, Cánepa C. Renal functional reserve evolution in children with a previous episode of hemolytic uremic syndrome. *Nephron Clin Pract* 97(3):c118-c122, 2004.
12. Perelstein EM, Grunfeld BG, Gimenez MI, Gianantonio CA. Renal functional reserve compared in haemolytic uraemic syndrome and single kidney. *Arch Dis Child* 65(7):728-31, 1990.
13. Romeo J. Evaluation of a kinetic method for creatinine. *Lab Med* 6(8):15-18, 1975.
14. Hellerstein S, Simon SD, Berenbom M, Erwin P, Nickell E. Creatinine excretion rates for renal clearance studies. *Pediatr Nephrol* 16(8):637-43, 2001.
15. Hellerstein S, Berenbom M, Alon US, Warady BA. Creatinine clearance following cimetidine for estimation of glomerular filtration rate. *Pediatr Nephrol* 12(1):49-54, 1998.

# Infecciones micóticas en pacientes con trasplante de médula ósea

## *Mycotic infections among bone marrow transplant patients*

(especial para SIIC © Derechos reservados)

«La obtención de muestras debe ser sistemática en pacientes de alto riesgo para infección fúngica invasora, hemocultivos por lisis-centrifugación, punción aspiración o biopsia de lesiones cutáneas y punción de colecciones purulentas o abscedadas si las hubiera.»



Entrevista exclusiva a

**Elena Maiolo**

Médica Infectóloga de Trasplante del Hospital Argerich y de la Unidad Micología del Hospital Muñiz, Buenos Aires, Argentina

### SIIC: ¿Cuáles son las infecciones fúngicas más frecuentes en pacientes sometidos a trasplante de médula ósea?

EM: Las infecciones fúngicas invasoras (IFI) son un problema creciente en la mayor parte del mundo y la principal causa de muerte, particularmente en pacientes con enfermedades hematológicas y en receptores de trasplante de médula ósea (TMO). Existen datos recientes que sugieren que el 22% de los pacientes con leucemia aguda y mielodisplasia pueden presentar al menos un episodio de enfermedad fúngica invasora durante los 90 días previos al inicio de la quimioterapia. *Aspergillus*, *Candida* y *Fusarium* son los agentes identificados con mayor frecuencia en esta población. La tasa de enfermedad fúngica invasora en pacientes sometidos a TMO es del 5%.

La incidencia de IFI provocada por *Aspergillus* varía según las distintas series, pero ha aumentado entre 200% y 400% en los pacientes oncohematológicos en general. Las infecciones por *Aspergillus* en receptores de TMO presentan una distribución bimodal: en las primeras dos a tres semanas luego del trasplante, durante la neutropenia, y en el tercer y cuarto mes en relación con la presencia de enfermedad injerto contra huésped. Existen factores de riesgo adicionales, que son: pacientes añosos, la estación estival, obras en construcción cercanas y la infección por citomegalovirus o por otros virus con actividad inmunomoduladora.

Las medidas de prevención, durante la fase temprana posterior al trasplante, incluyen la utilización de filtros HEPA, el mantenimiento de la sala de internación con presión positiva y el empleo de anfotericina por vía nasal o aerosolizada.

La incidencia de infecciones por *Candida*, por el contrario, ha disminuido de manera importante y se han detectado cambios en la frecuencia de las diferentes especies causantes de enfermedad diseminada. La frecuencia de infecciones por *Candida albicans* y *C. tropicalis* ha disminuido, en tanto que se aprecia un incremento en la incidencia de aquellas provocadas por *C. krusei*, *C. glabrata* y *C. parapsilosis*. Este hecho se asocia con la utilización del fluconazol como profilaxis, la presencia de neutropenia, ruptura de la barrera mucosa, el empleo de antibióticos de amplio espectro y de altas dosis de corticoides.

Se ha detectado también un aumento en esta población de los hongos considerados patógenos emergentes, tales como *Trichosporum*, *Fusarium*, *Pseudallescheria boydii* y *Scedosporium prolificans*.

### SIIC: ¿Qué sintomatología clínica predomina?

EM: Las infecciones por *Candida* en pacientes con TMO pueden ser infecciones superficiales, muguet oral, o diseminadas, como candidiasis diseminada o hepatoesplénica. La candidiasis diseminada hematogena habitualmente compromete múltiples órganos: hígado, riñón, bazo y pulmones. Es frecuente la endoftalmitis.

La mayoría de las enfermedades invasoras son causadas por *Aspergillus fumigatus* y se aíslan con relativa frecuencia *A. flavus*, *A. niger* y *A. terreus*.

La puerta de entrada, a diferencia de la candidiasis, es el pulmón, y es común la neumonía o la sinusitis, el compromiso del sistema nervioso central, con abscesos cerebrales y la diseminación al corazón, riñón, tiroides y piel.

La infección por *Trichosporum beigelii* se manifiesta usualmente como enfermedad diseminada aguda, es-

pecialmente en pacientes neutropénicos. Las infecciones por *Fusarium* son diseminadas y se manifiestan como fiebre persistente y ocasionalmente como sinusitis/endoftalmítis o piomiositis. Es frecuente la diseminación hemática a partir de una celulitis o lesiones de tipo ectima en las extremidades. Las manifestaciones clínicas de *Pseudallescheria* y *Scedosporium* son similares a las de las infecciones por *Aspergillus*. La incidencia de neumonía por *Pneumocystis jirovecii* es baja debido al uso trimetoprima-sulfametoxazol como profilaxis.

### SIIC: ¿Cuál es el enfoque inicial para el diagnóstico?

EM: El enfoque inicial en estos pacientes se debe hacer teniendo en cuenta los factores de riesgo para IFI, e incluye el diagnóstico de la enfermedad de base (neoplasias hematológicas, TMO, recaída/remisión, el tipo de trasplante, alogénico, autólogo), la presencia de HLA distinto o idéntico. El riesgo de IFI es directamente proporcional a la edad del paciente, a los antecedentes de IFI, diabetes o infección previa con virus inmunomoduladores, la gravedad y duración de la neutropenia, la presencia de enfermedad injerto contra huésped aguda o crónica, el tipo de terapia inmunosupresora administrada, la corticoterapia, así como la presencia de catéteres permanentes y la alimentación parenteral. Otros factores de gran importancia son la alteración de las barreras mucosas, la mucositis y el fracaso de los esquemas de profilaxis, la colonización de las mucosas, la alta concentración de esporas en el aire ambiental y la contaminación de suministros de agua.

La administración de profilaxis antifúngicas actúa como factor de selección de cepas resistentes. Los métodos para detectar IFI en estos pacientes deben incluir puntajes de riesgo, parámetros clínicos, radiológicos y biomarcadores. La detección de marcadores 1-3-beta-D-glucano, a pesar de la elevada tasa de falsos positivos, es una herramienta útil en el diagnóstico de candidiasis invasiva. El diagnóstico de aspergilosis invasiva en pacientes neutropénicos a través de la detección de galactomananos junto con la presencia del signo del halo en la tomografía computarizada permite la implementación de la terapéutica anticipada (*preemptive therapy*) con anfotericina liposomal o voriconazol. La prueba para detección de galactomananos debe realizarse dos veces por semana. Debido a su elevada sensibilidad tiene alto valor predictivo negativo.

Si bien los hemocultivos se deben realizar en forma rutinaria, aun con la utilización de la técnica de lisiscentrifugación resultan habitualmente negativos, excepto cuando se trata de una infección por *Fusarium*.

### SIIC: ¿Cuáles son los materiales para examen directo y cultivos para hongos que brindan mayor rédito al médico clínico y al infectólogo?

EM: La obtención de muestras debe ser sistemática en pacientes de alto riesgo para IFI, hemocultivos por lisiscentrifugación, punción aspiración o biopsia de lesiones cutáneas y punción de colecciones purulentas o abscesadas si las hubiera.

Es importante remarcar el hecho de que el abordaje diagnóstico y terapéutico se hace prácticamente al mismo tiempo y es la estadificación de los pacientes en subpoblaciones de mayor riesgo para IFI (puntajes de probabilidad) para poder comenzar inmediatamente después de la obtención de las muestras con el tratamiento empírico y anticipado.

El rédito de los hemocultivos según las series y sobre la base de la experiencia clínica es siempre muy bajo, excepto en las infecciones provocadas por *Fusarium* y, ocasionalmente, por *Trichosporum*. Si se trata de muestras respiratorias, la detección de levaduras del género *Candida* o el cultivo de *Aspergillus* no demuestran la existencia de enfermedad invasora excepto cuando se puede identificar el agente a través de la biopsia con la presencia de invasión vascular, con trombosis y microinfartos. El estado de emergencia y la gravedad de los pacientes determinan que éste sea un evento tardío de elevada mortalidad. La respuesta en anticuerpos es mínima o nula en estos enfermos, hecho que exige la estandarización de métodos tempranos de detección de antígenos, como Ag de galactomananos para *Aspergillus*, que se realiza a través de la extracción bisemanal de sangre y tiene una sensibilidad del 60% y una especificidad del 93%.

Si bien la evidencia no resulta aún suficiente, según algunas series es un método relativamente precoz, de elevada sensibilidad y de un alto valor predictivo negativo. La observación directa a través del microscopio y el cultivo de toda muestra clínica, como lesiones cutáneas o colecciones, debe hacerse rutinariamente ya que permite la orientación diagnóstica y el tratamiento temprano.

### SIIC: ¿Cuál sería el abordaje terapéutico inicial para pacientes trasplantados de médula ósea en los que se sospecha una infección fúngica?

EM: Las indicaciones de los antifúngicos en la terapéutica empírica merecen algunas consideraciones: lo primero es identificar el tipo de paciente, los factores de riesgo, las evidencias clínicas y de laboratorio, el alto índice de sospecha y la orientación diagnóstica.

Es importante aclarar que las recomendaciones no son de aplicación obligatoria, y deben ser tomadas por profesionales idóneos y expertos en el tema, en base a la experiencia. Los antifúngicos a considerar son la anfotericina B liposomal, el voriconazol y las equinocandinas (caspofungina, micafungina y anidulafungina).

La mortalidad asociada a candidemia oscila entre 30% y 40% según las series. Las infecciones micóticas graves en pacientes neutropénicos febriles luego de la adecuada terapéutica antibacteriana son una indicación para la administración de anfotericina liposomal. Las equinocandinas han surgido como importantes agentes en el tratamiento de las candidiasis invasoras y están indicadas en pacientes graves que presentan riesgo de resistencia a los azoles. Son agentes de probada eficacia y de adecuado perfil farmacocinético.

Se han utilizado puntajes de sospecha, basados en la positividad de dos determinaciones de 1-3-beta-D-glucanos y de factores de riesgo, con una sensibilidad diagnóstica del 50%, especificidad del 77% y un valor predictivo negativo del 92%. La anidulafungina no requiere ajuste de dosis en insuficiencia renal o hepática y alcanza niveles estables en 24 horas. No modifica su concentración en pacientes dializados y presenta mínimas interacciones con las drogas inmunosupresoras. El voriconazol se utiliza en infecciones por *Fusarium* en pacientes neutropénicos y en aspergilosis invasora. La tasa de respuesta no supera el 50%.

### SIIC: ¿Qué ventajas aporta el uso de la forma liposomal de la anfotericina B?

EM: Las ventajas se relacionan principalmente con su menor nefrotoxicidad. La anfotericina B liposomal es un

liposoma unilamelar que contiene una molécula de anfotericina B cada nueve moléculas de lípidos. En varios estudios comparativos la eficacia de ambas drogas resultó comparable tanto en micosis sistémicas como en poblaciones de pacientes neutropénicos con candidiasis o aspergilosis probable, indicadas luego de 96 horas de fiebre, con terapéutica antimicrobiana adecuada.

La anfotericina liposomal causa menor nefrotoxicidad y menor hipopotasemia, que la anfotericina B tradicional o desoxicolato. El tiempo de infusión es más corto y se alcanzan dosis terapéuticas más rápidamente.

La anfotericina B desoxicolato aumenta en un 50% los niveles de creatinina (2 mg/dl) y este hecho se asocia con un incremento de la mortalidad de los pacientes de 16% a 54%. Además presenta otros efectos adversos tales como náuseas, vómitos, anorexia, flebitis, anemia normocítica normocrómica, disminución de los niveles de eritropoyetina y otros menos frecuentes como trombocitopenia, leucopenia leve, arritmias, coagulopatía, hemólisis, convulsiones, tinnitus, vértigo y encefalopatía.

**SIIC: ¿De qué manera se evalúa la respuesta al tratamiento con anfotericina B liposomal?**

EM: A partir de la estabilización del paciente, la desaparición de la fiebre, la resolución de las lesiones cutáneas y de las colecciones purulentas. Para infecciones invasivas documentadas, la anfotericina o el voriconazol se deben continuar durante varias semanas hasta la resolución de las lesiones, la disminución de la curva febril y el control de la neutropenia. La profilaxis secundaria por vía oral se debe mantener para evitar reactivaciones. No es útil emplear la negativización de los hemocultivos para el seguimiento de los pacientes, por el tiempo que demandan y por el elevado porcentaje de tratamientos empíricos.

**SIIC: ¿Qué controles de laboratorio exige el uso de esta formulación de anfotericina B?**

EM: La determinación de los valores basales de urea y creatinina, la depuración de esta última, y pruebas bioquímicas de rutina como hemograma, fórmula hemática y recuento de plaquetas.



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 28 de febrero de 2009, 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.



### Avances en el tratamiento antirretroviral para convertir la infección por VIH en una enfermedad crónica



María Paloma Geijo Martínez, Columnista Experta de SIIC  
Institución: Hospital Virgen de la Luz, Cuenca, España

A diferencia de nuestro ensayo clínico de terapia antirretroviral (AR) de gran actividad (TARGA) publicado en Revista Clínica Española, que se llevó a cabo de 1997 a 1999, en que sólo había 7 AR de dos familias con dos inhibidores de la proteasa (IP) para la TARGA de la infección por VIH, actualmente tenemos 22 AR con 10 IP (tipranavir y darunavir con mejor perfil de resistencia). Hay nuevas familias: no análogos de los nucleósidos; inhibidores de la fusión (enfuvirtide), del CCR5 (maraviroc) y de la integrasa (raltegravir). El tratamiento de los usuarios de drogas por vía parenteral ha cambiado con programas de metadona. La adhesión aumenta con preparados asociados y menor número de comprimidos (2 al día y 1 al día, según su tipo) y se reducen efectos adversos (lipodistrofia). Respecto de la cohorte de nuestro hospital, de 488 pacientes, en el estudio transversal del 2008 (pacientes en seguimiento con TARGA), un 82% tienen carga viral (CV) menor de 50 copias/ml y otro 14%, menor de 500 copias/ml. Estos resultados contrastan con los de nuestro ensayo clínico (20% con CV menor de 400 copias/ml). El 59.4% presenta CD4 por encima de 500/ml; el 93.7% por encima de 200/ml, y un 2.8% CD4 por debajo de 50/ml. Actualmente, el objetivo general es disminuir la CV por debajo de 50 copias/ml, avance importante en el tratamiento de la infección por VIH para convertirla en una infección crónica.



Artículo completo: [www.siic.info/saludiciencia/165/326.htm](http://www.siic.info/saludiciencia/165/326.htm)  
Extensión aproximada: 5 páginas

### La variación genética en el locus de la enzima convertidora se asocia con riesgo de nefropatía diabética



Daniel Ng, Columnista Experto de SIIC  
Institución: National University of Singapore, Singapur, Singapur

Durante la última década se ha debatido la asociación entre el polimorfismo de inserción/delección de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) y la nefropatía diabética. Para aclarar esta situación actualizamos nuestro metanálisis previo para incluir algunos estudios pertinentes publicados desde 1994, lo que arroja un total de 17 791 sujetos provenientes de 53 estudios. Los casos (n = 9 556) eran personas con diabetes tipo 1 o tipo 2 con nefropatía diabética incipiente o avanzada, mientras que los controles (n = 8 235) eran en su mayor parte normoalbuminúricos. No se detectó ningún sesgo obvio de publicación. Con el uso de una definición de caso mínima sobre la base de la nefropatía diabética incipiente, los sujetos con genotipo II tuvieron una disminución del 22% en el riesgo de enfermedad en comparación con los portadores del alelo D (OR acumulada = 0.78, IC 95% = 0.70-0.87). Si bien se observó una disminución del riesgo entre pacientes de raza blanca con diabetes tipo 1 o tipo 2, la asociación fue más pronunciada entre los asiáticos (chinos, japoneses, coreanos) con diabetes tipo 2 (OR = 0.64, IC 95% = 0.51-0.80); este OR

es significativamente diferente del obtenido para los pacientes de raza blanca con diabetes tipo 2 (OR = 0.89, IC 95% = 0.78-1.01) (p = 0.0105). Con una definición de caso más estricta, basada en la nefropatía diabética avanzada, se observó una reducción comparable del riesgo del 19% al 30% entre los tres subgrupos. Esta reducción fue estadísticamente significativa entre los asiáticos con diabetes tipo 2 y los caucásicos con diabetes tipo 1, pero no entre los de raza blanca con diabetes tipo 2. Este metanálisis actualizado fortalece la hipótesis de que la variación genética en el locus de la ECA contribuye al riesgo de la nefropatía diabética.



Artículo completo: [www.siic.info/saludiciencia/165/327.htm](http://www.siic.info/saludiciencia/165/327.htm)  
Extensión aproximada: 9 páginas



### Tumores malignos de cavidad nasal y senos paranasales



Carlos Santiago Ruggeri, Columnista Experto de SIIC  
Institución: Hospital Italiano, Buenos Aires, Argentina

Los tumores malignos de cavidad nasal y senos paranasales son infrecuentes, comprenden menos del 1% de todas las neoplasias malignas y representan el 3% de los tumores originados en cabeza y cuello. Son más comunes en hombres que en mujeres y se diagnostican con más frecuencia entre los 50 y 70 años de edad. Se hizo un estudio retrospectivo sobre 29 pacientes con tumores malignos de cavidad nasal y senos paranasales tratados en un período de 19 años. Se analizaron los resultados de la evaluación otorrinolaringológica, se determinaron los signos y síntomas más frecuentes de consulta, localización e histopatología de los tumores. El tratamiento varió de acuerdo con la ubicación, extensión e histopatología del tumor, condición clínica y deseo del paciente. Consistió en cirugía, radioterapia, quimioterapia, cirugía más radioterapia posoperatoria, quimioterapia y radioterapia concurrente. La supervivencia libre de enfermedad (SLE) de los 28 pacientes tratados (se excluyó un paciente tratado con radioterapia y respuesta del 80% que no volvió a control) fue de 64.3% incluyendo un paciente que murió 7 años después del tratamiento. La supervivencia total (SSE más supervivencia con enfermedad) fue del 71.5%.



Artículo completo: [www.siic.info/saludiciencia/165/328.htm](http://www.siic.info/saludiciencia/165/328.htm)  
Extensión aproximada: 7 páginas

### Hipertensión en el embarazo: clasificación y fisiopatología



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

Existen cuatro trastornos hipertensivos principales que complican aproximadamente el 10% de todos los embarazos. La preeclampsia, que se clasifica en leve o grave, se manifiesta como hipertensión y proteinuria de reciente comienzo, después de la semana 20 de gestación, en una mujer previamente normotensa. La eclampsia, una variante de la preeclampsia grave, se manifiesta por la presentación de convulsiones generalizadas que no se atribuyen a otra causa. El síndrome HELLP (hemólisis, incremento de las enzimas

hepáticas y disminución del recuento de las plaquetas), también es una forma grave de preeclampsia. La hipertensión crónica se define por el registro de valores de presión sistólica > 140 mm Hg, o de presión diastólica > 90 mm Hg, o de ambas, que precede al embarazo, o está presente antes de la semana 20 de la gestación o persiste más allá de la semana 12 posparto. La preeclampsia superpuesta se diagnostica cuando en una mujer con hipertensión preexistente surge proteinuria de reciente comienzo después de la semana 20 del embarazo. La hipertensión gestacional es la hipertensión (usualmente leve) sin proteinuria (u otros signos de preeclampsia) que aparece en el último tramo del embarazo. Debe normalizarse antes de la semana 12 posparto. La preeclampsia es un síndrome caracterizado por la disfunción endotelial materna. Tanto el estrés oxidativo, como la inflamación y la falta de adaptación circulatoria, junto con diversas anomalías humorales, minerales o metabólicas, tienen una función en la patogénesis de la preeclampsia. Las últimas investigaciones sugieren que la placenta libera factores circulantes cuyo papel es interferir la acción del factor de crecimiento endotelial vascular y del factor de crecimiento placentario, que tendrían una misión central en la presentación de la enfermedad. En esta revisión, se analiza la clasificación y la fisiopatología de la preeclampsia junto con sus formas graves, la eclampsia y el síndrome HELLP.

 **Artículo completo:** [www.siic.info/saludiciencia/165/329.htm](http://www.siic.info/saludiciencia/165/329.htm)  
Extensión aproximada: 8 páginas

## Los ancianos con neoplasias de cabeza y cuello no reciben el tratamiento adecuado



Wynia Derks, Columnista Experta de SIIC  
Institución: Onze Lieve Vrouwe Gasthuis, Amsterdam, Países Bajos

Los pacientes ancianos con neoplasias de cabeza y cuello a menudo no reciben el tratamiento adecuado. Muchos trabajos muestran que se puede realizar el tratamiento quirúrgico radical sin peligro en pacientes ancianos siempre que no existan otras enfermedades asociadas. La radioterapia es tolerada muy bien incluso por los muy ancianos. Los datos sobre quimiorradioterapia combinada en esta población son muy escasos. La comorbilidad grave influye en la tasa de complicaciones posoperatorias y puede limitar la tolerancia a la quimioterapia. Una evaluación minuciosa del estado de salud del paciente previa al tratamiento y la optimización de su estado clínico son fundamentales en los ancianos. Sin embargo, en un análisis multivariado se demostró que incluso después de corregir la comorbilidad y otros factores, se mantenía el efecto de la edad sobre la elección del tratamiento. Las opiniones personales de los cirujanos de cabeza y cuello, los pacientes y sus familiares acerca de la tolerancia al tratamiento y la calidad de vida posterior pueden influir en la elección de la terapia. No obstante, un estudio de calidad de vida mostró que el impacto del tratamiento sobre la calidad de vida no difería entre los pacientes más jóvenes y más ancianos con cáncer de cabeza y cuello. Las presunciones erróneas de que "los ancianos son menos capaces de afrontar un tratamiento mayor" no deben jugar un papel en la elección terapéutica. Siempre se debe considerar el tratamiento estándar si no existen contraindicaciones graves.

 **Artículo completo:** [www.siic.info/saludiciencia/165/330.htm](http://www.siic.info/saludiciencia/165/330.htm)  
Extensión aproximada: 10 páginas



## Fraciones séricas específicas en pacientes pediátricos en estado crítico

María Susana Felli, Columnista Experta de SIIC  
Institución: Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina

Se analiza la concentración de fracciones específicas en 11 niños menores de 13 meses, internados en una Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos con diferentes enfermedades al ingreso y luego de recibir durante 7 días alimentación enteral. Se determina la concentración sérica de proteínas totales (g/dl) y fracciones específicas (mg/dl) de apolipoproteína A-1, apolipoproteína B, transferrina, fracciones C3 y C4 de complemento, ceruloplasmina, haptoglobina y proteína C-reactiva por inmunodifusión radial cuantitativa sobre placas. Luego de la administración de la terapia nutricional y el adecuado tratamiento farmacológico, se observa aumento significativo en la concentración de proteínas totales, ApoA-I, ApoB, C3c y C4c con disminución significativa en los niveles de PCR. Estos resultados señalan a las fracciones estudiadas como indicadores tempranos que podrían incluirse dentro del seguimiento del paciente pediátrico en estado crítico.

 **Artículo completo:** [www.siic.info/saludiciencia/165/331.htm](http://www.siic.info/saludiciencia/165/331.htm)  
Extensión aproximada: 3 páginas

## Efectos adversos de los fármacos antirretrovirales. Fisiopatología, manifestaciones clínicas y tratamiento

Erika Santos Corraliza, Columnista Experta de SIIC  
Institución: Hospital Universitario, Salamanca, España

La disminución plasmática de la carga viral de pacientes con infección por VIH por debajo de los límites de cuantificación de las técnicas más sensibles disponibles en la actualidad, junto con el aumento del número de linfocitos CD4, se ha asociado con un descenso en el riesgo de padecer enfermedades oportunistas. El descenso de la morbilidad y la mortalidad, es especialmente importante desde la introducción, en 1996, de la terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA). Sin embargo, el tratamiento prolongado con estas combinaciones de fármacos puede ser dificultoso debido a los problemas que generan la adhesión y los efectos adversos. Todos los antirretrovirales pueden producir efectos secundarios a corto plazo y a largo plazo. El riesgo de efectos adversos específicos varía según el fármaco, la clase a la que pertenece e incluso la susceptibilidad individual. El mejor conocimiento de los efectos adversos de los fármacos antirretrovirales es necesario para intentar optimizar el tratamiento en pacientes infectados por el VIH.

 **Artículo completo:** [www.siic.info/saludiciencia/165/332.htm](http://www.siic.info/saludiciencia/165/332.htm)  
Extensión aproximada: 18 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.

## Transferência placentária de drogas

Ricardo de Carvalho Cavalli

Universidade de São Paulo, San Pablo, Brasil



De Carvalho Cavalli describe su artículo editado en *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetria* 28(9):557-564, Sep 2006. La colección en papel de *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetria* ingresó en la Biblioteca Biomédica SIIC en 2006. Indizada en *SIIC Data Bases*.



www.siicsalud.com/tit/pp\_distinguidas.htm  
www.siicsalud.com/lmr/ppselehtm.php

Ribeirão Preto, Brasil (especial para SIIC)

Muitas pacientes com doenças crônicas, em uso de medicação, encontram-se em idade fértil e acabam engravidando (*quedando embarazadas*) em vigência do uso de drogas. Destas, algumas dependem do uso de medicações, para minimizar os agravos (*daños*) da patologia pré-existente. A gravidez, por si só (*sola*), pode causar situações que comprometem o bem estar materno, como náuseas e vômitos, as quais necessitam de tratamento.

Nesses (*En estos*) casos, o obstetra se depara com um conflito, pois possui dois (tiene dos) pacientes diferentes: mãe (*madre*) e feto. Ao mesmo tempo em que prima pelo bem estar materno, deve estar atento à transferência placentária de drogas e à exposição do feto a agentes teratogênicos ou tóxicos, que podem comprometer o seu desenvolvimento (*su desarrollo*), ou mesmo sua vida (*aun su vida*) futura.<sup>1</sup>

### Drogas utilizadas na gestação

Muitas drogas lícitas e ilícitas acabam sendo usadas por pacientes durante o período gestacional, porém (*todavía*) por motivos éticos e de segurança (*seguridad*), apenas um limitado número de drogas são estudadas na gestação. Entre essas drogas encontram-se os anti-convulsivantes, os anti-retrovirais e os anestésicos.

### Anti-convulsivantes

A incidência de malformações maiores em nascidos de mães epiléticas em uso de qualquer anti-convulsivante é de 4% a 6%, comparado com 2% a 4% na população geral.<sup>2</sup> Sabe-se também que a politerapia é mais lesiva que a monoterapia, especialmente se o ácido valproílico fizer parte da associação.<sup>3</sup>

As anormalidades mais comumente encontradas são os defeitos (*defectos*) do tubo neural, de linha média em face (*línea media en la cara*), hipoplasia digital, microcefalia e restrição de crescimento.<sup>4</sup> Mais recentemente, tem sido relacionada a exposição intra-útero a anti-convulsivantes com déficit neurocognitivo.<sup>2,4,5</sup>

A maioria das drogas anti-epiléticas (*carbamazepina, oxcarbazepina, valproato, fenitoína, primidone*) atravessam a barreira placentária e atingem (alcanzan) concentrações fetais iguais (*fetales iguales*) ou superiores às concentrações maternas.<sup>6,7</sup>

### Anti-retrovirais

Os anti-retrovirais têm se mostrado como uma importante arma na profilaxia da transmissão vertical do vírus da imunodeficiência humana (HIV). Seu uso se justifica frente ao grande benefício para o feto; porém, alguns efeitos danosos (*dañinos*) da exposição intra-útero a essas drogas já foram descritos. Por exemplo, uma comum toxicidade da zidovudina é a supressão da medula óssea, e queda de hemoglobina em nascidos expostos intra-útero, que se manifesta até as três primeiras semanas de vida.<sup>8</sup> Os inibidores da

transcriptase reversa nucleosídeos parecem causar lesão hepática microsossomal fetal.<sup>9</sup> A politerapia parece desencadear intolerância à glicose, principalmente quando a combinação é de zidovudina, lamivudina e nelfinavir, que causam redução na insulina neonatal, semelhante à observada em diabetes tipo I,<sup>8</sup> o que sugere lesão no pâncreas fetal. Os inibidores da transcriptase reversa nucleosídeos (*zidovudina, lamivudina*) e não nucleosídeos (*nevirapina*) atravessam rapidamente a barreira placentária.<sup>10</sup> Já os inibidores da protease (*nelfinavir, ritonavir, saquinavir*) apresentam transferência placentária incompleta.<sup>11-13</sup>

### Os anestésicos

Para a realização de uma assistência anestésico-obstétrica de qualidade, necessária nos dias atuais (*actualidad*), deve-se conduzir o trabalho de parto e/ou procedimento anestésico-cirúrgico embasando-se nos conhecimentos de fisiologia da gestação, fisiopatologia das doenças próprias e intercorrentes desse período, domínio das técnicas e conhecimento farmacológico das drogas anestésicas e analgésicas empregadas.

A lidocaína, na dose de 400 mg, administrada por via perineal para bloqueio locoregional em pacientes submetidas a parto via vaginal apresentou tempo máximo (Tmax) na circulação sanguínea materna de 15 min com Cmax de 3.22 µg/ml. O tempo de latência entre a administração da droga por via perineal e a ocorrência do parto foi (*fue*) de 11 min com concentração materna e fetal de 2.7 e 1.3 µg/ml demonstrando taxa de transferência placentária em torno de 46% no momento do nascimento.<sup>14</sup> Na literatura são descritas concentrações plasmáticas tóxicas da lidocaína em torno de 5 a 6 µg/ml para indivíduos adultos<sup>15</sup> alertando para os cuidados necessários com o uso de anestésicos locais por diferentes vias de administração em gestantes.

Os dados (*datos*) da literatura relativos à transferência transplacentária da bupivacaína não discriminam entre os enantiômeros. Estudos realizados por Duarte et al.<sup>16</sup> as razões de concentrações plasmáticas da bupivacaína entre o sangue do cordão umbilical e o sangue materno variaram de 0.33 versus 0.31 ng/ml para os enantiômeros (+) – (R) e (-) – (S)-bupivacaína, sem diferença estatisticamente significante.<sup>16,17</sup>

Os baixos valores encontrados sugerem que as proteínas do sangue materno são capazes de ligar mais bupivacaína do que as proteínas do sangue fetal, e consequentemente esse é um dos principais fatores que controla a razão (*razón*) de concentrações sangue fetal/sangue materno no momento do parto.<sup>16</sup> Após o parto todos os recém-nascidos foram avaliados pelo pediatra e não apresentaram alterações associadas à utilização da bupivacaína. A baixa transferência placentária da bupivacaína talvez seja uma das principais razões para que ela seja (*ella se constituya*) a droga mais utilizada para anestesia epidural em obstetrícia.

Não foram observados efeitos adversos relacionados ao uso da bupivacaína tanto em relação ao feto quanto em relação à parturiente. A bupivacaína neste estudo justificou seu uso na prática obstétrica, uma droga segura com baixa taxa de transferência placentária.<sup>16,17</sup>

Em relação à transferência placentária da fentanila foi encontrada relação feto/materna com mediana de 0.892, para níveis de concentração plasmática materna no momento do parto de 0.310 ng/ml, indicando a necessidade de cautela nas doses administradas desse fármaco, evitando-se efeitos deletérios sobre o feto e/ou recém-nascido.<sup>18</sup>

Os dados apresentados para uso da fentanila em dose única por via epidural para resolução da gestação por via cesareana, alertando cuidados para o uso de doses (*dosis*) repetidas na analgesia epidural contínua durante o trabalho de parto devido a alta taxa de transferência placentária deste fármaco.

## Aspectos prácticos derivados del estudio farmacocinético de microemulsión de ciclosporina en niños con trasplante hepático reciente

Esteban Frauca Remacha

Hospital Universitario Infantil La Paz, Madrid, España



Frauca Remacha describe su artículo editado en *Pediatric Transplantation* 11(5):530-535, Ago 2007. La colección en papel de *Pediatric Transplantation* ingresó en la Biblioteca Biomédica SIIC en 2003. Indizada en Current Contents/Clinical Medicine, Index Medicus/Medline, ISI Alerting Services, Embase/Excerpta Medical, Science Citation Index Expanded y SIIC Data Bases.



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

Madrid, España (especial para SIIC)

Estudios anteriores demostraron que en los niños con trasplante hepático la ciclosporina en su formulación original presenta mayor depuración y más baja disponibilidad que en los adultos, con la consiguiente necesidad de emplear mayores dosis respecto de estos últimos. La nueva formulación de ciclosporina en microemulsión (CsA) presenta, en teoría, una biodisponibilidad menos errática, con mejor absorción y menor dependencia de ésta de la presencia de bilis o de alimento en la luz intestinal.

Por otra parte, varios ensayos, fundamentalmente en pacientes adultos, señalaron que el nivel de ciclosporina en sangre 2 horas después de la dosis (C2) tiene una buena correlación con el área bajo la curva (ABC 0-4 horas), en diferentes tipos de trasplante. Esta correlación entre C2 y ABC también ha sido establecida en niños con trasplante, pero hay pocos estudios que hayan evaluado prospectivamente la eficacia clínica de la monitorización de ciclosporina basada en C2 y su valor predictivo del ABC en niños con trasplante hepático y de manera especial en el posoperatorio inmediato. Los objetivos de este estudio fueron caracterizar la farmacocinética de la CsA administrada por sonda nasogástrica (SNG) en los primeros días tras el trasplante y la dosis necesaria de CsA para alcanzar niveles terapéuticos en sangre, así como evaluar la correlación entre C2 y ABC (0-8 horas).

En este estudio no controlado se incluyeron 20 niños trasplantados con un primer injerto hepático en nuestro hospital desde febrero de 2002 hasta abril de 2003 y que cumplieran los criterios de inclusión establecidos. Se realizaron quince evaluaciones programadas durante el año del estudio. Las tres primeras (días 1, 3 y 5 postrasplante) incluían la realización de un perfil farmacocinético con extracción de muestra valle (C0) y a las 1.5, 2, 4, 6 y 8 horas de la administración del fármaco.

El tratamiento inmunosupresor consistió en CsA, esteroides y azatioprina en todos los pacientes, con asociación de basiliximab en casos seleccionados. La dosis inicial de CsA fue de 15 mg/kg/día administrados por SNG en las primeras 6 horas postrasplante. Las dosis posteriores se ajustaron para conseguir niveles en sangre de 250-350 ng/ml en las primeras 2 semanas, 150-200 ng/ml entre las semanas 3 y 12, y 100-150 ng/ml, posteriormente. En el caso de no conseguirse niveles mínimos de CsA (200-250 ng/ml) en las primeras 48 horas postrasplante o los niveles diana deseados en los primeros 5 días, se asoció ciclosporina intravenosa (2-4 mg/kg/día en perfusión continua), manteniéndose ésta el menor tiempo posible. La azatioprina se administró por vía oral (1.5 mg/kg/día) durante 3 meses, y los esteroides, en dosis intraoperatoria de 10 mg/kg; posteriormente, 2 mg/kg/día la primera semana, y reducción posterior desde 1 mg/kg/día hasta 0.25 mg/kg/48 horas al tercer mes postrasplante.

De los 20 niños incluidos (edad media 3.2 años; peso medio 13.2 kg), un 70% (14 niños) recibieron un injerto de donante cadavérico (8 de ellos reducido) y los otros 6 injerto de donante vivo. El tipo de anastomosis biliar fue en todos los casos una hepático-yeyunostomía según el procedimiento habitual. En un 50% de los pacientes se realizó una Y de Roux nueva, mientras que en el 50% restante se mantuvo la realizada previamente durante la intervención de su atresia biliar.

La supervivencia durante el año del estudio fue del 100% de los pacientes y del 95% de los injertos. Trece niños (65%) completaron el ensayo, mientras que el resto debieron abandonarlo por diferentes motivos (1 pérdida del injerto; 4 rechazos corticorresistentes, 2 por cambio a tacrolimus). La tasa de rechazo agudo fue del 45% (9 casos, 2 de ellos graves), y a su vez, 44% de estos rechazos no respondieron al tratamiento con esteroides en bolo. El 90% de los episodios de rechazo se produjeron en las dos primeras semanas postrasplante.

Sólo 7.7% de los efectos adversos fueron considerados como graves. La mayoría de los pacientes (18/20) presentaron alguna infección (34.8% abdominales, 33.7% sistémica), que en 60% de los casos tuvieron lugar en los primeros 3 meses postrasplante.

Desde el punto de vista farmacocinético los resultados fueron los siguientes. La dosis media de CsA para alcanzar los niveles propuestos los días 1,3 y 5 postrasplante fue de 16.8, 29.5 y 36.5 mg/kg/día, respectivamente. Los niveles medios C0 para esos mismos días fueron 119, 310 y 337 ng/ml y los niveles medios C2 fueron 213, 753 y 888 ng/ml. Los valores medios para el ABC (0-8 h) fueron 4 989, 6 698 y 7 108 g/ml x hora, respectivamente para los días 1, 3 y 5, cuando se realizaron dichos perfiles farmacocinéticos. Un 55% de los niños necesitaron la administración suplementaria de ciclosporina intravenosa para alcanzar los niveles propuestos. No se encontraron diferencias significativas en los resultados de los perfiles farmacocinéticos entre pacientes según hubieran sido trasplantados con un injerto hepático entero o reducido, ni según tuvieran cifras de bilirrubina en sangre superiores o inferiores a 85.5 mmol/l. Sí en cambio se encontró un valor de ABC (0-8 h) significativamente menor en la curva realizada el día 1 en el caso de que al paciente se le hubiera realizado una Y de Roux nueva durante el trasplante frente a aquellos niños que mantuvieron la Y de Roux antigua. Esta diferencia no se encontró, en cambio, en las curvas realizadas los días 3 y 5. La correlación entre los niveles C0 y C2 de CsA y el ABC (0-8 h) fue muy débil en ambos casos (r2 de 0.38 y 0.24, respectivamente).

Ante los resultados descritos creemos que la inmunosupresión basada en CsA administrada por vía enteral (SNG) desde el primer día postrasplante presenta perfiles de eficacia y seguridad muy buenos, y superponibles a los obtenidos en otros ensayos, si tenemos en cuenta los resultados referidos a supervivencia del paciente y del injerto, tasa de rechazo y de efectos secundarios. Por otra parte, de cara a evitar el uso adicional de ciclosporina intravenosa, estos resultados aconsejan dosis de CsA de inicio superiores (20-25 mg/kg/día) o la utilización de anticuerpos anti-IL2, en especial en aquellos niños en los que se realiza como parte de su anastomosis biliar una Y de Roux nueva. Además, la débil correlación encontrada entre niveles de CsA (C0 o C2) y el ABC (0-8 h) indica que dichos niveles no son fiables como estimación de la exposición al fármaco en los primeros días postrasplante, aunque probablemente sí lo son (C2 como mejor indicador subrogado) en fases posteriores de la evolución postrasplante.

## Formación proporcionada a los pacientes de diálisis peritoneal domiciliar en España

Jesús Lucas Martín Espejo

Hospitales Universitarios Virgen del Rocío, Sevilla, España



Martín Espejo describe su artículo editado en *Revista de la Sociedad Española de Enfermería Nefrológica* 11(1):13-19, Ene 2008. La colección en papel de *Revista de la Sociedad Española de Enfermería Nefrológica* ingresó en la Biblioteca Biomédica SIIC en 2005. 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)

Sevilla, España (especial para SIIC)

Actualmente el uso de la diálisis peritoneal (DP) como tratamiento de la

insuficiencia renal crónica (IRC) en nuestro país se realiza de forma domiciliar por el paciente o por un cuidador informal. Aunque el tratamiento con DP en sí no presenta grandes riesgos para la vida del paciente como podría ocurrir con otros, el paciente o el cuidador informal deben conocer el manejo de la técnica de DP, sus complicaciones y cómo solventarlas. Por estos motivos, la formación que reciba el paciente antes de comenzar el tratamiento en su domicilio es de suma importancia, ya que será la base fundamental para el éxito a mediano y largo plazo.

En la mayoría de los centros de España esta formación está a cargo de Enfermería, que en muchas ocasiones al no tener las habilidades y los conocimientos necesarios para la educación de los pacientes, fue

recopilando la experiencia propia y la de otros centros que con anterioridad habían comenzado a realizar tratamientos de DP domiciliaria. Con esta base cada centro ha elaborado su propio plan de formación (PDF) de pacientes en DP.

Los centros pioneros en DP domiciliaria en nuestro país también han tenido que ir evolucionando e introducir en su programa de enseñanza de DP aquellos temas que no figuraban en su plan de formación original por el desarrollo de la técnica, por ser desconocidos en los orígenes del tratamiento o por haber surgido a largo plazo, así como los problemas aparecidos por las innovaciones introducidas o por las necesidades planteadas por los pacientes.

*A priori*, suponemos que el programa de formación no es uniforme en todos los centros de nuestro país y no sabemos si cubre las necesidades que puedan tener los pacientes en su domicilio al realizar el tratamiento. El objetivo fue conocer el programa de formación que reciben los pacientes en DP domiciliaria en España.

Para la realización del estudio se diseñó una encuesta con 50 preguntas cerradas (64 ítem) y 1 abierta donde se pudiera añadir cualquier tema relacionado con la formación de los pacientes que no figurara en ella. Las preguntas se redactaron en base a la bibliografía existente sobre la formación de pacientes en DP<sup>1-8</sup> que pudiera recoger los aspectos importantes que debería tener un PDF de pacientes en DP domiciliaria.

Para obtener el listado de centros que hacían DP en nuestro país, se recurrió a las dos casas comerciales pioneras en España. Se envió la encuesta a 104 hospitales, incluidos los centros infantiles, con una carta de presentación del estudio y los medios necesarios para su devolución. En primera instancia recibimos contestación del 52.88% (n = 55) de los centros; pasados 2 meses del primer envío se reiteró la solicitud de colaboración en el estudio de aquellos centros que no habían contestado al primer requerimiento, con lo que se consiguió la colaboración de otros 27 hospitales (25.96%), lo que supuso un total de 78.84% (n = 82) de los centros encuestados. El tratamiento estadístico se realizó con el programa SPSS 14.0.

De las 82 encuestas recibidas, se excluyeron 6 (7.31%), bien porque el centro que contestaba no realizaba DP (n = 4) o por llegar fuera del plazo establecido para el estudio (n = 2). Por lo que la muestra estaba formada por 76 centros.

El primer grupo de preguntas se destinó a obtener información sobre las unidades de DP (7 ítem).

Las dos primeras preguntas se referían al centro que contestaba y la provincia a que pertenecía, distribuyéndose de la siguiente manera: Andalucía y Cataluña (11 centros), Madrid (10 centros), Valencia (9 centros), Castilla-León (8 centros), Galicia (6 centros), País Vasco (5 centros), Castilla-La Mancha (4 centros), Canarias (3 centros), Islas Baleares (2 centros) y 1 centro de las siguientes comunidades: Cantabria, La Rioja, Asturias, Aragón, Murcia, Navarra y Extremadura.

El segundo bloque de preguntas se destinó a averiguar el número de pacientes en DP, así como los que realizaban diálisis peritoneal continua ambulatoria (DPCA) y DP automatizada (DPA).

La media de pacientes en DP en los centros de España consultados fue de 27.6 (0-82) pacientes. En DPCA 15.8 (0-62) pacientes y 11.8 (0-59) pacientes en DPA. Dos centros no facilitaron esta información.

En el 59.2% (n = 45) de los centros había un solo enfermero asignado a la enseñanza de los pacientes, aunque en uno de ellos sin dedicación exclusiva.

En el 27.6% (n = 21) de los centros, había 2 enfermeros, y había 3 o más enfermeros destinados a la enseñanza en el 13.2% (n = 9) de los centros. Un solo enfermero se encargaba en exclusiva de la enseñanza de un paciente en el 73.7% (n = 56) de los casos. En el resto de los hospitales se ocupaban 2 enfermeros (7.9%, n = 6), 3 enfermeros (11.8%, n = 9) y 4 o más personas en el 3.9% (n = 3) de los casos. El personal dedicado a la enseñanza en DP era siempre el mismo en el 88.2% (n = 67) de los casos y rotaba en el 11.8% (n = 9).

El lugar de la enseñanza reunía características apropiadas para la función a la que está destinado en el 93.3% (n = 70) de los centros, frente al 6.7% (n = 5) que no reunía dichas características en opinión de Enfermería. Añadieron a esta pregunta que tenían un lugar destinado pero no adecuado (1 centro). Otro comentó estar en un lugar provisional y un tercero que el lugar destinado a la enseñanza era multiuso.

El segundo grupo de preguntas estaba destinado a conocer la metodología de la enseñanza en las unidades de DP (12 ítem).

Existía un PDF de DP en el 92.1% (n = 70) de los centros frente a un 3.9% (n = 3) donde no tenían dicho programa de DP.

La enseñanza suele iniciarse entre los 15-30 días en el 41.7% de los centros, asistiendo los pacientes a la enseñanza 5 días en el 76.5% de los centros. La duración media de cada sesión es de 3 o 4 horas en el 41.9% y el tiempo medio de la enseñanza de un paciente no problemático en DPCA es de 4 a 7 días en el 62.2% de los hospitales. Un centro comentó que la enseñanza la comenzaban al mes, pero que se le daba información desde las visitas previas. Cabe reseñar que el tiempo dedicado a la enseñanza no supera las 4 horas diarias en el 75.7% (n = 56) de los centros.

Las explicaciones eran teóricas y luego prácticas en el 12% (n = 9) de los

centros y en el 88% (n = 66) se intercaban. La información transmitida al paciente se le daba por escrito en el 92.1% de los casos. El material audiovisual se utilizó como apoyo durante la enseñanza en el 31.6% (n = 24) de los centros.

Para saber si los hospitales implicaban siempre a la familia en el programa de enseñanza, se realizó esta pregunta y el 37.3% (n = 28) de los centros contestó que sí, y el 62.7% (n = 47) que no.

Realizaban visitas domiciliarias previas a la inclusión de los pacientes en el programa de DP en el 28.9% (n = 22) de los centros y no lo hacían el 71.1% (n = 54). De estos últimos, 3 centros comentaron realizarlas en caso de dudas sobre el habitáculo del intercambio, otro a demanda de los pacientes y por último otro la realizaba el día de inicio del tratamiento. No se hacían visitas periódicas a los pacientes en DP en el 75% (n = 57) de los centros encuestados. Dos centros aclararon que las realizaban cuando detectaban problemas que las hacían necesarias. Otro hacía televisitas y reentrenamiento con los mismos medios.

Los programas de reciclajes periódicos a los pacientes existen en el 36.8% (n = 28) de los centros y no los tiene el 63.2% (n = 48). Dos centros aclararon que sólo lo hacen cuando surgen problemas.

Los grupos de apoyo donde los propios pacientes realizaran esta función sólo existían en el 9.2% (n = 7) de los centros. Un solo hospital lo realiza a demanda de los pacientes.

El tercer bloque de la encuesta trataba sobre la información que se proporciona a los pacientes dentro del programa de formación (37 ítem). Los conocimientos básicos sobre la IRC y las actividades necesarias para realizar el tratamiento con DP domiciliaria como los conceptos de asepsia, el ciclo dialítico, el lugar de intercambio y almacenamiento del material, la toma de las constantes vitales, glucemia y peso y la forma de ducharse, la forma de curar y cuidar la inserción, llevar el control y la hoja del balance de líquidos, se forman en esta materia un porcentaje superior al 84.2% de los centros.

Las siguientes preguntas estaban enfocadas a la información necesaria para mejorar la calidad de vida de los pacientes. En el 88.2% (n = 67) de los centros se les explicaba cómo realizar el baño por inmersión, de los que contestaron que no, 4 no recomendaban esta forma de baño y 1 centro solo recomienda la ducha. Sólo el 12% de los centros no informaba sobre la posibilidad de mantener relaciones sexuales con normalidad. Un solo centro comentó que esta información se proporciona a demanda del paciente. A la hora de analizar estos resultados es importante tener en cuenta que hay 6 hospitales infantiles dentro de la muestra. La posibilidad de realizar viajes y desplazamientos es una ventaja de esta forma de tratamiento que favorece la calidad de vida de los pacientes, contestaron que se le informa al paciente sobre esta posibilidad el 98.7% (n = 75) de los encuestados.

El 100% de los centros encuestados daba información sobre la dieta. La importancia del ejercicio en este tratamiento como medio para prevenir la obesidad y disminuir los riesgos cardiovasculares nos pareció importante en el plan de enseñanza; contestaron que sí informaban sobre el tipo de ejercicio más recomendado para estos pacientes el 96% (n = 72) de los centros. La información acerca del trasplante renal se proporcionó en el 92.1% (n = 70).

Quisimos saber si cuando el paciente era autosuficiente se implicaba también a un familiar en la realización de los intercambios, contestó que sí el 50.7% (n = 38). En 3 centros sólo lo hacían a demanda del familiar.

Dentro del PDF, se les preguntaba a los centros si se le enseñaba al paciente para solucionar pequeñas eventualidades y emergencias, como las causas de mal funcionamiento del catéter, solucionar el estreñimiento, los signos y síntomas de peritonitis, sobrehidratación y deshidratación, hemoperitoneo, infección del catéter y qué hacer cuando la bolsa no infunde, no drena el líquido, se contamina el prolongador, se produce una rotura o desconexión, hay fuga por la inserción o aparece fibrina en el líquido; se forman en la solución de estos problemas por encima del 97.4% de los casos. Un centro añadió que en caso de aparecer peritonitis se le enseña a recoger los líquidos para analíticas y se llevan la medicación para su tratamiento. Otro centro comentó no enseñar al paciente a solucionar los problemas o eventualidades y sólo recomendaba acudir al hospital en estos casos.

Se les enseñaba a los pacientes a poner medicación en las bolsas en el 86.8% (n = 66) de los casos. Se preguntó también si se formaba a los diabéticos en el manejo de la insulina, dijeron que sí 73% (n = 54) centros. La información complementaria que pueda serle útil al paciente en su domicilio se les ofrece tal y como sigue: petición de material (100%), sistema de revisiones (85.5%), teléfono de contacto (98.7%) y cobertura para los desplazamientos (84.2%).

En la cuarta parte de la encuesta incluimos 4 preguntas referentes al PDF de los pacientes que fueran autosuficientes y estuvieran en DPA. En un 60.5% de los centros no se enseña al familiar y en el 90.8% se hace previamente la enseñanza de DPCA. El plan de enseñanza es el mismo que en DPCA en el 88.2% de los casos. Sólo el 55.3% de los centros tiene libertad para poder cambiar a los pacientes de la técnica de DPCA a DPA. Por último, se dejó un apartado para que los diferentes hospitales añadieran

aquello que no plasmaba la encuesta. Estos fueron los comentarios registrados: "insistir en adaptar el tratamiento a la vida y no la vida al tratamiento"; "enseñar la utilidad de la dosis, vía y horario de la medicación"; "instruir cómo calentar la bolsa cuando no haya energía eléctrica". Dos hospitales expusieron que hacían entrenamientos domiciliarios, otro enseñaba las condiciones higiénicas que debe tener el domicilio, y el control de animales domésticos y plantas. En un centro se enseñaba sólo al familiar cuando el tratamiento es con DPA, otro realizaba visitas domiciliarias después de un episodio de peritonitis, un hospital pediátrico si la edad del niño lo permite, le enseñaban a él y en otro hospital solo se le enseñaba a la madre.

Este trabajo es el primero que trata de analizar el PDF de los pacientes en DP en España. Consideramos que el número de centros participantes en el estudio hace que la enseñanza sea representativa de la realidad en España en el campo de la formación de pacientes en DP, estando representadas todas las comunidades autónomas.

La media de pacientes en DP en los centros que estudiamos en España es de 28 pacientes/centro, cifra similar a un estudio realizado con población mundial, donde la media era de 30 pacientes/centro.<sup>7</sup>

El 92.1% de los centros cuenta con un lugar apropiado para realizar el programa de enseñanza y el 93.3% contaba con un PDF para los pacientes en DP, resultado muy superior al obtenido por el estudio anteriormente mencionado,<sup>7</sup> en el que sólo un 31% de los centros encuestados contaba con un plan de formación para estos pacientes.

El momento del iniciar la enseñanza tras la colocación del catéter es variable, aunque el porcentaje mayor de hospitales lo hace entre 15 y 30 días después (41.7%). Nuestros resultados demostraron que un 75.7% de los hospitales encuestados hacían menos de 4 horas diarias de formación, con una frecuencia de 5 días a la semana (76.5%). Entre 4 y 7 días tarda en aprender CAPD un paciente no complicado por término medio en el 62.2% de los hospitales. La disparidad que existe en los datos también se da en otros estudios consultados,<sup>7</sup> en los que el número de horas y días ideales no queda claro. En España se pueden explicar estas diferencias quizá porque la mayoría de los programas de DP (59.2%) sólo cuentan con un enfermero, manteniéndose el número de enfermeros asignados a la enseñanza de DP que en otro estudio realizado con anterioridad,<sup>2</sup> donde además el enfermero tenía otras funciones añadidas relacionadas o no con la DP. Quizás ahora ocurra lo mismo.

Más del 71% de los centros no hacen visitas domiciliarias previas a la inclusión del paciente en el programa de DP, ni periódicas (75%) una vez establecido el paciente en su domicilio. Otros autores<sup>1-6</sup> recomiendan esta

práctica por los beneficios para el seguimiento y apoyo del paciente. Nos llamó la atención que el 37.3% de los centros implicaban siempre a la familia en el PDF y un 50.7% enseñaba hacer los intercambios a un familiar aunque el paciente fuera autosuficiente y a pesar de ser las técnicas de DP relativamente fácil para los pacientes autónomos.

Los programas de reciclaje periódicos solo existían en el 36.8% de los hospitales. Otros autores<sup>1,6,7</sup> recomiendan hacerlo por varias razones, entre ellas por la curva de olvido o la deformación de lo que se aprendió.

Actividades que mejoran la calidad de vida o crean expectativas en los pacientes—como el baño por inmersión, la posibilidad de mantener relaciones sexuales con normalidad, el poder viajar, el ejercicio físico adecuado, la información sobre el trasplante renal así como la dieta en DP—figuraban en más del 86.8% de los PDF de DP de los centros encuestados. El PDF en el conjunto de los hospitales recoge e incluso amplía las guías/recomendaciones de entrenamiento publicadas en una revista tan cualificada como *Peritoneal Dialysis International*.<sup>8</sup>

La información que hemos considerado complementaria al tratamiento como la petición del material, teléfonos de contacto, etc. también figura en más del 84.2% de los PDF de los centros.

En nuestra encuesta, el apartado dedicado a la formación de los pacientes en DPA nos llamó la atención, ya que al igual que en DPCA, se implicaba a la familia en la enseñanza a pesar de ser el paciente autosuficiente. Es llamativo en este apartado que 42.1% de los centros no tengan libertad para pasar al paciente a DPA, quizás esto se pueda explicar al ser las directrices sanitarias diferentes en cada comunidad autónoma de nuestro país y el costo más elevado del tratamiento.

Sobre la pregunta abierta de la encuesta, merece la pena reseñar que varios hospitales (2.6%) hacen la enseñanza en el domicilio del paciente, idea que nos pareció novedosa ya que pensamos que es el lugar idóneo. La enseñanza en el domicilio del paciente se realiza en el mismo porcentaje en otros países.<sup>7</sup> La utilización de medios técnicos para realizar visitas, reentrenamiento, consultas, etc. nos pareció un medio novedoso y poco utilizado para este tipo de pacientes, del que podrían beneficiarse.

En la mayoría de los centros de España existe un PDF en DP que puede capacitar a los pacientes o al cuidador informal para realizar el tratamiento de forma segura en su domicilio, proporcionarle los conocimientos básicos sobre la enfermedad y las actividades rutinarias para el tratamiento, poder solventar eventualidades y emergencias, así como mejorar su calidad de vida estando en diálisis. Sería interesante el diseño de un PDF en DP conjunto para todos los profesionales dedicados a esta actividad en España.

## Lesión de las vías biliares. Empleo adecuado de cirugía endoscópica y cirugía percutánea

Jorge Raúl Defelitto

Universidad Nacional de La Plata, La Plata, Argentina



Defelitto describe su artículo editado en *Revista Argentina de Cirugía* 93(3-4):117-132, Sep. 2007.

La colección en papel de *Revista Argentina de Cirugía* ingresó en la Biblioteca Biomédica SIIC en 1998.

Indizada en SIIC Data Bases.



[www.siic.salud.com/tit/tit\\_pp\\_distinguidas.htm](http://www.siic.salud.com/tit/tit_pp_distinguidas.htm)  
[www.siic.salud.com/lmr/ppselehtm.php](http://www.siic.salud.com/lmr/ppselehtm.php)

La Plata, Argentina (especial para SIIC)

En 160 casos tratados tuvimos 14 lesiones propias, sin diferencias significativas entre cirugía abierta y laparoscópica.

Las laceraciones o lesiones parciales de la vía biliar y del cístico o aberrantes fueron más frecuentes en cirugía laparoscópica. Hubo 2 lesiones provocadas por endoscopia. En cirugía abierta fueron más frecuentes las estenosis y la lesión en el conducto hepático común.

Destacamos las medidas de prevención, entre ellas la colangio intraoperatoria (en todos los pacientes derivados a los que reparamos una IVB no se había realizado CIO), "visión crítica" y "reglas de detención" que intentan frenar el procedimiento antes de continuar en una zona de gran riesgo y convertir o realizar una colecistostomía (Strasberg). En ocasiones hemos preferido una colecistectomía parcial. Realizamos 47 tratamientos endoscópicos: 25 por laceración o lesión parcial con 3 fracasos y 22 por estenosis con 5 fracasos y 2 abandonos de tratamiento. Del total de estenosis, se trataron 14 con protocolos Roma o Amsterdam. Observamos una tasa de éxito terapéutico del 100% en el primer grupo, mientras que en el segundo alcanzó el 66.6% (4 éxitos y 2 fracasos, de los cuales 1 se resolvió quirúrgicamente y el restante ingresó en el grupo Roma). Con una morbilidad del 14.86% (colangitis) y sin mortalidad.

La cirugía percutánea se empleó con más frecuencia como preparación previa al tratamiento definitivo. Creemos que en las lesiones detectadas en el intraoperatorio deben proscribirse las anastomosis término-terminales por su alto número de fístulas y estenosis, prefiriendo el drenaje de la vía y el peritoneo, derivando el paciente a un centro de mayor complejidad. En nuestra serie, 25 casos (15.62%) nos llegaron con tratamientos previos fracasados.

En la reparación quirúrgica ha predominado la Couinaud-Hepp, con técnica de Hivet-Warren-Praderi o Hivet-Warren-Praderi-Defelitto. Las anastomosis bien altas tienen bajo porcentaje de estenosis. Creemos que es conveniente esperar 2 meses para la reparación ya que: delimita las lesiones isquémicas por cauterio, hay resolución de la inflamación, aparece una probable dilatación ductal y la posibilidad de definir la anatomía mediante técnicas de imagen. Además permite tratar la sepsis y nutrir al paciente.

Respecto del drenaje transanastomótico, lo hemos empleado de necesidad; en tal caso permite la prueba hidráulica de la anastomosis y evita la pérdida de bilis, realizándose la profilaxis de las causas de estenosis secundaria y el control posoperatorio de la anastomosis.

La presencia de fibrosis secundaria a reparaciones previas y a lesiones térmicas junto a características anatómicas particulares, condiciona la necesidad de abordar la vía biliar a través del parénquima: abriendo la cisura principal o resecando su porción anterior (S IVb) con el objeto de lograr un buen acceso a la convergencia, efectuando una correcta anastomosis en tejido sano y bien irrigado que preserva la hermeticidad de la anastomosis sin bilirragias.

Es conveniente en lesiones del hepático derecho o en aberrante de los segmentos posteriores la colocación de un catéter percutáneo para la ubicación del conducto si se retrajo dentro del hígado y facilitar la anastomosis bilio-digestiva, de difícil ejecución en estos casos. Los conductos derechos deben anastomosarse en lo posible para evitar colangitis

recurrentes por exclusión de segmentos, que puede llevar a la necesidad de resección del parénquima afectado.

En ocasiones, cuando está destruida la convergencia derecha se aconseja la resección hepática homolateral así como en algunas lesiones vasculares con atrofia hepática lobular.

En este caso es aconsejable el estudio angiográfico que detecte la lesión, visualice la circulación colateral y permita una correcta reparación biliodigestiva. En análisis multivariados los factores independientes de riesgo de complicaciones

biliares mayores son las lesiones altas y las lesiones vasculares concomitantes. Cuando a las atrofias lobulares producidas por lesiones vasculares o estenosis biliares se agrega hipertensión portal, cirrosis biliar secundaria o estenosis intrahepática extendida, deben tratarse con cirugía percutánea o trasplante hepático.

Seguimiento quirúrgico promedio: 26.51 meses (12-168 meses); morbilidad global: 33 casos (20.62%), mortalidad global: 8 casos (5%) (pacientes con complicaciones sépticas graves, mueren antes del tratamiento definitivo).

## La aminosodina no es efectiva para la leishmaniasis mucocutánea

Alejandro Llanos-Cuentas

Universidad Peruana Cayetano Heredia, Lima, Perú



Llanos-Cuentas describe su artículo editado en *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 76(6):1128-1131, Jun 2007.

La colección en papel de *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* ingresó en la Biblioteca Biomédica SIIC en 2005.

Indizada en Index Medicus, Biological Abstracts, Proto-zoological Abstracts, Helminthological Abstracts, Review of Applied Entomology, Tropical Disease Bulletin, EMBASE/Excerpta Medica 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)

Lima, Perú (especial para SIIC)

La leishmaniasis mucocutánea causada por *L. (Viannia) braziliensis* es un problema de salud en zonas rurales de América Central y Sudamérica, en algunas áreas se informan cifras de prevalencia tan altas como 339 casos por 100 000 habitantes.

La leishmaniasis mucocutánea es una enfermedad crónica que afecta primariamente la mucosa nasal y orofaríngea, pero si no es tratada adecuadamente puede extenderse a la laringe causando significativa morbilidad y, ocasionalmente, mortalidad. Esta enfermedad induce además serios problemas estéticos, sociales y económicos.

Pocos medicamentos están disponibles para tratar esta enfermedad. Los antimoniales pentavalentes son los fármacos de primera línea para su tratamiento, pero deben ser administrados por vía parenteral, están asociados con toxicidad y obtienen modestas cifras de cura, especialmente en pacientes con enfermedad mucosa extensa. La anfotericina B es el fármaco de segunda línea preferido. La pentamidina, el alopurinol y los azoles son menos efectivos y más costosos.

La aminosodina es un aminoglucósido con actividad *in vitro* contra *Leishmania*. Se comunicó buena experiencia clínica con preparados tópicos en la forma cutánea y con el preparado parenteral para la forma visceral, pero existe poca información sobre su utilidad en la leishmaniasis mucocutánea. Este estudio fue conducido para evaluar la eficacia y seguridad de la aminosodina parenteral comparada contra antimoniato de meglumina en pacientes con formas moderadas de leishmaniasis mucocutánea, en Cuzco, Perú.

Pacientes adultos con el diagnóstico de leishmaniasis mucocutánea confirmada por cultivo o reacción en cadena de polimerasa fueron asignados al azar para recibir 14 mg/kg de aminosodina una vez al día por vía intramuscular por 21 días (dosis total de 294 mg/kg) o antimoniato de meglumina, glucantime, 20 mg/kg del antimoniato en 250 ml de dextrosa al 5% infundido en 20 minutos, una vez al día por 28 días. Se excluyó del estudio a los pacientes con compromiso laríngeo que tuvieran dificultad respiratoria. Las lesiones mucosas fueron evaluadas al fin de tratamiento y cada 3 meses, por un año, anotando la presencia de eritema, edema e infiltración. La cura fue definida como la cicatrización total al cabo de un año de seguimiento.

La incorporación fue detenida después de 38 pacientes (21 en el grupo de aminosodina y 17 en el de glucantime) debido a las marcadas diferencias en la respuesta clínica. Los grupos de tratamiento fueron comparables en los parámetros basales pretratamiento; edad promedio de 33 años, 20

meses de residencia en zonas endémicas en promedio, ligero predominio de enfermedad grave en el grupo de aminosodina (11/21 vs. 4/17;  $p = 0.14$ ), e igual proporción de pacientes con enfermedad cutánea concomitante. La confirmación parasitológica se obtuvo en todos los pacientes; 7 por cultivo y 31 por métodos moleculares, reacción en cadena de polimerasa. La cura clínica se logró en 47% (8/17), IC 95%: 23%-71%, con glucantime y en 0 (0/21) con aminosodina,  $p < 0.001$ .

La cura clínica se observó en 37.5% (3/8) en pacientes con compromiso laríngeo en el grupo de glucantime y en 0 (0/16) en el grupo aminosodina,  $p = 0.065$ . La respuesta clínica no correlacionó con la duración del compromiso mucoso,  $38.7 \pm 34.6$  meses en pacientes curados vs.  $38.6 \pm 44.3$  meses en pacientes en los que el tratamiento fracasó. La mediana del tiempo para alcanzar la cura en el grupo que recibió glucantime fue de 3 meses (IC 95%: 3-5 meses). Las lesiones mucosas mejoraron en ambos grupos pero la respuesta no fue sostenida en el grupo con aminosodina. La confirmación parasitológica se obtuvo en los fracasos en 5 de 9 pacientes en el grupo de glucantime, y en 15 de 21 pacientes en el grupo con aminosodina. Los pacientes que fracasaron recibieron anfotericina B, con buena respuesta. No se informaron eventos adversos serios en ninguno de los grupos de tratamiento, tampoco se observaron diferencias en la cifra de anomalías bioquímicas y hematológicas. En el grupo de glucantime se registraron anomalías electrocardiográficas leves y transitorias, ninguna obligó a suspender la administración del medicamento.

Los resultados de este estudio indican que la aminosodina parenteral no es efectiva para el tratamiento de la leishmaniasis mucocutánea moderada en Perú. Pese a una respuesta inicial con aminosodina, ninguno de los 21 pacientes obtuvo la cura clínica en el seguimiento. En contraste, 47% de los pacientes en glucantime obtuvieron la cura en general, y 38% de los pacientes con compromiso laríngeo lograron la cura. Estas diferencias pueden explicarse por la marcada diferencia de susceptibilidad *in vitro* de especies de *Leishmania* hacia la aminosodina, con muy alta susceptibilidad para las especies que producen compromiso visceral en India y más bien baja susceptibilidad para *L. (Viannia) braziliensis*.

La aminosodina parenteral no debe ser administrada a pacientes con formas moderadas de leishmaniasis mucocutánea causada por *L. (V.) braziliensis* en zonas donde no se haya informado resistencia a los antimoniales pentavalentes. Una asociación sinérgica entre los antimoniales pentavalentes y la aminosodina se comunicó luego de una observación *in vitro*, la que fue corroborada en un ensayo clínico en pacientes con la forma visceral. En ese estudio, dos regímenes de aminosodina (dosis totales de 252 mg/kg y 378 mg/kg) combinados con un curso de 21 días con antimoniales pentavalentes obtuvieron mejor respuesta clínica que un curso de 30 días con el antimoniato pentavalente solo. Esos resultados ameritan una investigación clínica sobre la forma mucosa de la enfermedad. Aunque el preparado parenteral de aminosodina usado en estos ensayos clínicos ya no está disponible, un compuesto genérico ha sido evaluado en pacientes con la forma visceral en India y será puesto a disposición de los clínicos pronto.

Concluimos que la aminosodina parenteral no es efectiva para el tratamiento de la leishmaniasis mucocutánea causada por *L. (V.) braziliensis* en Perú. La combinación de aminosodina parenteral con un antimoniato pentavalente amerita su evaluación debido a que se requieren nuevos medicamentos o combinaciones de medicamentos aprobados para el tratamiento de esta enfermedad altamente prevalente, desfigurante y difícil de tratar.

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.

## Tiroides ectópico lingual



Elena Sánchez Legaza

Servicio de Otorrinolaringología, Hospital de Punta Europa, Cádiz, España

Participaron en la investigación: J. R. Ruiz, W. Elhendi, A. Rodríguez, A. Caravaca, A. Sanmartín, A. Ruiz, Servicio de Otorrinolaringología, Hospital de Punta Europa, Cádiz, España

### Introducción

El tiroides ectópico lingual (TL), es un defecto embriológico en el descenso de la glándula tiroides, que se queda en la base de la lengua, causado por un fallo en la migración de la glándula tiroidea, entre la tercera y séptima semana de gestación, desde el *foramen caecum* en la base de la lengua a su posición pretraqueal normal. En 1869, Hickman describió el primer caso de tiroides lingual.<sup>1</sup> Suele manifestarse en la infancia con hipotiroidismo o síntomas locales, como tos crónica, disfagia. Estudios *post mortem* indican que más del 10% de las personas tienen tiroides remanente cerca de la base de la lengua, aunque sólo unos casos tienen manifestaciones clínicas. La ectopia tiroidea es la causa más frecuente de disgenesia tiroidea (48%-61%), seguida de la atirosis.<sup>1,2</sup>

La mayoría de las disgenesias tiroideas están relacionadas con la alteración de la embriogénesis, y raramente se han descrito casos de mutaciones.<sup>3</sup> La patogenia permanece desco-nocida, si bien se postula que los anticuerpos antitiroideos maternos detienen el descenso de la glándula y predisponen al paciente a una función tiroidea escasa durante toda la vida.<sup>2,4</sup>

Se expone aquí el caso de una paciente eutiroidea con tiroides ectópico.

### Caso clínico

Paciente mujer de 49 años, con ligero déficit mental y voz gangosa desde la infancia, acude por tapones de cerumen. En la exploración de rutina se aprecia, como hallazgo casual, en la rinofibrolaringoscopia, una tumoración de bordes lisos y redondeados de aspecto quístico en la base de lengua y valécula izquierda, que ocluye parcialmente la hipofaringe. No tiene antecedentes personales de interés ni hipotiroidismo.

En la resonancia magnética aparece una tumoración sólida en la base de la lengua, con ligera lateralización a la izquierda (masa ovoidea exofítica con límites netos en la porción más posterosuperior, de 2.5 cm de diámetro, sin relación directa con estructuras laríngeas, aunque si ocupa valécula izquierda (Figuras 1 y 2); sin apreciarse la glándula tiroidea en situación traqueal. La analítica es normal con hormonas tiroideas con cifras normales, y la gammagrafía tiroidea informa de que no existe tiroides en zona fisiológica, por lo que constituye un tiroides ectópico sublingual.

Se remite al Servicio de Endocrinología para su valoración y éste informa que debe recibir tratamiento con hormonas tiroideas, para disminuir el tamaño, y luego valorar. Se informa a la familia el caso, y se decide extirpar el tiroides ectópico, y continuar con el tratamiento sustitutivo hormonal. Se extirpa la masa tiroidea, mediante una cervicotomía media, previa realización de traqueostomía preventiva con anestesia local. Tras un año, la paciente permanece estable y asintomática.

### Discusión

La incidencia clínica del tiroides ectópico varía entre 1/3 000 y 1/100 000, y de 1/469 a 1/4 200 si existe patología previa; la base de la lengua es la zona ectópica más frecuente; aunque también puede tener lugar en la glándula sublingual, submandibular, tráquea, esófago, faringe o cerca del hueso hioides, mediastino e incluso en el diafragma.<sup>2,4</sup> La edad de presentación varía desde el nacimiento hasta los 74 años, aunque en la mayoría de los casos se diagnóstica en la adolescencia; es más prevalente en mujeres (1:4 a 1:8). En el 70% de los casos el tiroides es normofuncionante, y en el 33% hay hipotiroidismo, el cuadro se precipita ante un incremento de la demanda fisiológica de hormonas tiroideas, como el embarazo o aumento de la actividad física durante la pubertad.<sup>5</sup>



Figura 1.



Figura 2.

Las manifestaciones clínicas son variables y dependen de la edad del paciente, el tamaño de la masa y la función tiroidea. Por lo general, aparece como una masa rosa brillante o roja clara o azul con una superficie lisa o irregular, muy vascularizada.

Se diagnostica durante la niñez en una exploración de rutina, puede existir retraso en el desarrollo y retraso mental. Los niños, adolescentes y los adultos se diagnostican tras el comienzo de síntomas obstructivos,

como la disfagia y disfonía progresivas, obstrucción respiratoria intermitente, disnea, cambio en el tono de la voz, tos que empeora al acostarse o hemorragia local; también por sensación de cuerpo extraño en la garganta.<sup>6</sup> La hipertrofia glandular tiene lugar en poblaciones con una respuesta frente el incremento de los niveles de TSH, generados ante el incremento de la demanda de hormona tiroidea. En las pruebas de laboratorio, los niveles de las hormonas T<sub>3</sub> y T<sub>4</sub> están normales o bajos, y los de TSH y tiroglobulina están bajos; aunque se ha descrito hipertiroidismo.<sup>7</sup> La tomografía sin contraste y la resonancia magnética, que es el método de elección, son muy útiles para su diagnóstico. Entre los diagnósticos diferenciales figura: quiste del conducto tirogloso, tumor epidermoide, fibroma, papiloma, granuloma telangiectásico, teratomas, carcinoma epidermoide, tumores de las glándulas salivales menores y linfoma.<sup>6,8</sup>

La degeneración maligna del TL parece ser la misma que para el tiroides normotópico (1%). El carcinoma del TL se ha descrito en pacientes de 12 hasta 86 años, con una edad media de presentación en la tercera década. No se han descrito factores de riesgo en la literatura, pero se supone que son los mismos que para las tumoraciones malignas del tiroides cervical: exposición a rayos X en la región de la

cabeza y cuello o mediastino en la infancia. No existen hallazgos clínicos que lo diferencien del TL, por lo que se recomienda la biopsia.<sup>9,10</sup>

El tratamiento del TL es controvertido, depende de la gravedad de las manifestaciones clínicas, tamaño, edad y función tiroidea: todos los pacientes deberían recibir supresión con tiroxina durante toda la vida, incluso en TL pequeños y asintomáticos, para prevenir su crecimiento, disminuir el riesgo de malignidad y prevenir el hipotiroidismo; por lo que debe ser individualizado. Si el paciente es eutiroides y asintomático, observación regular.<sup>11</sup> La cirugía se reserva cuando la clínica no mejora, a pesar de recibir tratamiento hormonal supresivo, siendo crucial en casos de hemorragia recurrente, disfonía o disfagia grave o compromiso respiratorio, debe hacerse previamente tratamiento con hormonas tiroideas, para disminuir el tamaño del tumor. La escisión completa de la glándula suele ser dificultosa en la mayoría de los casos, a través de una cervicotomía media, faringotomía lateral, por vía transoral o combinación de ambas, permaneciendo un remanente en la base de la lengua. Puede recidivar si no recibe tratamiento hormonal. También puede ser tratado con <sup>131</sup>I radiactivo en dosis terapéuticas, con aporte exógeno de hormonas tiroideas, en el caso de mujeres fértiles y cuando esté contraindicada la cirugía.<sup>11,12</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. Batsakis JG, El-Naggar AK, Luna MA. Pathology consultation. Thyroid Gland ectopias. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 105:996-1000, 1996.
2. Okstad S, Mair IW, Sundsfjord JA. Ectopic thyroid tissue in the head and neck. *J Otolaryngol* 15:52-5, 1986.
3. Chanin LR, Greenberg LM. Pediatric airway obstruction due to ectopic thyroid. *Laryngoscope* 98:422-6, 1998.
4. Fukumoto A, Nonaka M, Kamio T, Kamura E. A case of ectopic parathyroid gland neoplasia in the pyriform sinus. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 128:71-4, 2002.

5. Thomas G, Hoilat R, Daniels JS, Kalagie W. Ectopic lingual thyroid: a case report. *Int J Oral Maxillofac Surg* 32(2):219-21, 2003.
6. Grossman A, Olonovski D, Barenboim E. Hypotiroidism caused by a nonvisible lingual thyroid. *Head Neck* 5(6):604-7, 2004.
7. Guérin N, Urtasun A, Chauveau E, Julien M, Lebreton M, Dumon M. Thyroïde linguale et kyste thyroïde-glosse basi-lingual. A propos de deux cas. *Rev Laryngol Otol Rhinol* 118(3):183-8, 1997.
8. Guérin N, Urtasun A, Chauveau E, Julien M, Lebreton M, Dumon M. Thyroïde linguale et kyste thyroïde-glosse basi-lingual. A propos de deux cas.

9. Akyol MU, Ozcan M. Lingual thyroid. *Otolaryngol Head Neck Surg* 115:483-4, 1996.
10. Massine RE, Durning SJ, Koroscil TM. Lingual thyroid carcinoma: a case report and review of the literature. *Thyroid* 11:1191-6, 2001.
11. Kalam A, Tariq M. Lingual thyroid gland: clinical evaluation and comprehensive management. *Ear Nose Throat* 78:340-9, 1999.
12. Zubillaga Rodríguez I, Sánchez Aniceto G, García Recuero I, Montalvo Moreno JJ. Tiroides lingual: un nuevo abordaje quirúrgico. *Rev Esp Cirug Oral Y Maxilofac* 26:316-324, 2004.