

## Pentalogía de Cantrell: Actualización y nuevas perspectivas

### *Pentalogy of Cantrell: update and new perspectives*



**Marta Alicia Hernández González**, Columnista Experta de SIIC  
Investigadora. Unidad Médica de Alta Especialidad No.1, Bajío,  
Instituto Mexicano del Seguro Social, León, México

**Sonia Lazcano Bautista**, Instituto Mexicano del Seguro Social, León, México  
**Blanca Olivia Murillo Ortiz**, Instituto Mexicano del Seguro Social, León, México  
**Sergio Solorio**, Instituto Mexicano del Seguro Social, León, México

#### Abstract

*The pentalogy of Cantrell is a rare disease, with unique clinical, anatomical and embryological characteristics. This disease is a thoraco-abdominal variety of ectopia cordis. Five anomalies are associated: epigastric defect of the over umbilical abdominal mean line, defect of inferior breastbone third, defect of the anterior segment of the diaphragm, pericardial defects and congenital cardiac malformations. Ventricular septal defect and atrial septal defects are in half of the cases and it could be associated to other extra cardiac anomalies as bifid spine, several malformations of central nervous system, meckel diverticulum and polysplenia, among others. The diagnosis is made by fetal ultrasonography in the first trimester of pregnancy. In incomplete cases, helical tomography and magnetic resonance imaging complete the diagnosis. The treatment is surgical and is carried out in several stages. It is fundamental to protect the exposed viscera and to correct the congenital heart disease. The results still are controversial. The prognosis of the disease depends on the defect extension, time of diagnosis and peri-operative handling. We considered that the pentalogy of Cantrell is a complex pathology. A multi-disciplinary health team intervention is necessary to reach a precise diagnosis and to decide the best treatment.*

**Key words:** pentalogy of Cantrell, diagnosis, treatment, prognosis

 Bibliografía completa, especialidades médicas relacionadas, producción bibliográfica y referencias profesionales de la autora.

#### Concepto y clasificación

La pentalogía de Cantrell es una entidad que forma parte de los defectos de la pared abdominal y de la ectopia cordis, malposición cardíaca descrita por primera vez por Abbott en 1898<sup>1</sup> y que Van Praagh<sup>2</sup> clasificó, de acuerdo con la localización del corazón fuera del tórax, en: 1) cervical, cuando el corazón se encuentra en el cuello y el esternón está intacto; 2) toracocervical, donde el corazón se exterioriza a través de un defecto en la porción superior del esternón; 3) torácico, aquí existe un defecto esternal y el corazón protruye a través de la pared anterior del tórax; 4) toracoabdominal, el defecto se encuentra en la porción inferior del esternón y epigastrio, y 5) abdominal, el esternón está indemne y una solución de continuidad en el diafragma permite el desplazamiento del corazón al abdomen superior.

Recepción: 10/6/2008 - Aprobación: 16/11/2008  
Primera edición, [www.siic.salud.com](http://www.siic.salud.com): 5/12/2008

Enviar correspondencia a: Sergio Solorio. Instituto Mexicano del Seguro Social, Unidad Médica de Alta Especialidad No 1. Bajío, Unidad de Investigación en Epidemiología Clínica, 37320, León, Guanajuato, México  
[sergio.solorio@imss.gob.mx](mailto:sergio.solorio@imss.gob.mx)

#### Resumen

La pentalogía de Cantrell es una enfermedad rara, con características clínicas, anatómicas y embriológicas peculiares. Esta entidad es una variedad toracoabdominal de la ectopia cordis en la que se asocian cinco anomalías: defecto epigástrico de la línea media abdominal supraumbilical, defecto del tercio inferior del esternón, deficiencia del segmento anterior del diafragma, defectos pericárdicos y malformaciones cardíacas congénitas. La comunicación interventricular e interauricular se encuentra en la mitad de los casos y puede asociarse a otras anomalías extracardíacas como espina bifida, diversas malformaciones del sistema nervioso central, divertículo de Meckel, poliesplenia, entre otros. El diagnóstico se hace mediante ultrasonografía fetal en el primer trimestre de la gestación; en casos incompletos la tomografía helicoidal y la resonancia magnética complementan el diagnóstico. El tratamiento es quirúrgico y en varias etapas, lo primordial es proteger las vísceras expuestas y corregir la cardiopatía congénita. Los resultados aún son controversiales. El pronóstico de la enfermedad depende de la extensión del defecto, el diagnóstico temprano y el manejo perioperatorio. Nosotros consideramos que la pentalogía de Cantrell es una enfermedad compleja en la que es necesaria la intervención multidisciplinaria del equipo de salud para llegar al diagnóstico preciso y decidir el mejor tratamiento.

**Palabras clave:** pentalogía de Cantrell, diagnóstico, tratamiento, pronóstico

La pentalogía de Cantrell<sup>3</sup> –también conocida como ectopia cordis toracoabdominal, síndrome de Cantrell-Heller-Ravitch, síndrome de pentalogía y hernia diafragmática peritoneo-pericárdica– es una anomalía que incluye la variedad toracoabdominal de la ectopia cordis y en la que se asocian cinco anomalías: defecto epigástrico de la línea media abdominal supraumbilical, defecto del tercio inferior del esternón, deficiencia del segmento anterior del diafragma, defectos pericárdicos y malformaciones cardíacas congénitas, entre las que destacan la comunicación interventricular, comunicación interauricular, tetralogía de Fallot, doble vía de salida del ventrículo derecho, ventrículo único, divertículo ventricular, entre otras.<sup>4</sup>

En 1972, Toyama sugirió la siguiente clasificación, que depende de los hallazgos clínicos de la pentalogía<sup>5</sup> y que tiene que ver con el pronóstico y el tratamiento de la enfermedad. Clase 1: diagnóstico exacto; se aprecian los cinco defectos descritos por Cantrell; clase 2: diagnóstico probable, con cuatro defectos (que incluyen las anomalías intracardíacas y de la pared abdominal); clase 3: diagnóstico incompleto, combinaciones variables de los defectos (siempre incluyendo las anomalías esternas).

## Epidemiología y etiología

La incidencia de este síndrome en países desarrollados es de 5.5 por un millón de recién nacidos vivos<sup>6</sup> y desde nuestra publicación<sup>7</sup> se han comunicado 18 casos más en la literatura mundial. El sexo masculino es el más afectado, con una proporción de 2:1.

La mayoría de los casos son esporádicos, aunque se ha encontrado asociación con herencia familiar, como los casos de tres hermanos que tenían defectos graves en la pared del diafragma, y en dos de ellos el espectro sindrómico de la pentalogía de Cantrell,<sup>8</sup> también se ha asociado a herencia dominante ligada al cromosoma X,<sup>9</sup> diferentes aneuploidías como trisomía 18 y 21,<sup>10</sup> infección viral, exposición a sustancias tóxicas como amino-propionitrilo y teratógenos como la quinidina, warfarina, talidomida e incluso a la deficiencia de vitamina A.<sup>11,12</sup>

La presentación de esta enfermedad en gemelos monocigotos y siameses toracópagos ha sido motivo de publicación en la literatura y se asocia a diversas malformaciones tanto cardíacas como extracardíacas, generalmente de consecuencias fatales,<sup>13,14</sup> aunque también existen informes en la literatura de gemelos en los que uno era portador del síndrome y otro normal.<sup>15</sup>

## Patogénesis

La patogénesis es poco conocida, sin embargo se cree que tiene lugar entre los días 14 y 18 de la vida embrionaria.<sup>16,17</sup>

Cantrell sugirió que las anomalías podían ser divididas en dos tipos de acuerdo con el mecanismo embriológico de desarrollo. En el primer tipo, una alteración del desarrollo mesodérmico produciría defectos tanto diafragmáticos, pericárdicos como intracardíacos. En tanto que, en el segundo tipo, la migración ventral inadecuada de estructuras del primordio produciría los defectos esternos y el onfalocele.

De esta manera, las alteraciones en la diferenciación del mesodermo, entre los catorce y los dieciocho días después de la concepción, explicarían la formación del conjunto de defectos observados en la pentalogía de Cantrell y los defectos del diafragma y pericárdicos serían consecuencia de las anomalías en el desarrollo del *septum* transversal.<sup>18</sup>

Se ha postulado que la formación excesiva de los espacios celómicos en el período embrionario temprano, además de la reducción de los elementos mesodérmicos somáticos, impide la migración normal y la fusión de las dos mitades del cuerpo humano, con la consecuente alteración en la fusión de la línea media que se aprecia en el síndrome de las bandas amnióticas o en la pentalogía de Cantrell.<sup>19</sup>

Sin embargo, el desarrollo embriológico de estas anomalías es sumamente complejo, debido a que el esternón, la pared abdominal y parte del diafragma se forman del mesodermo somático, en tanto que el miocardio se origina del mesodermo esplácnico; cualquier episodio que ocurra antes de la diferenciación de ambos puede producir defectos en todas las estructuras involucradas. De ahí que en la literatura se informen casos de presentación diversa y que justifican la utilización de la clasificación de Toyama. Por ejemplo, es posible que se presenten defectos cardíacos sin alteraciones en el esternón o pericardio,<sup>18</sup> o bien asociados a otras anomalías musculoesqueléticas y craneofaciales, que son considerados como parte de la pentalogía de Cantrell.<sup>20</sup>

Conocer lo que ocurre en el desarrollo embrionario temprano y las bases moleculares implicadas es esencial

para entender el desarrollo de esta patología tan compleja, de ahí que la investigación en modelos animales de experimentación sea una herramienta útil que permitirá, a través de la epigenética, identificar causas conocidas o probables que finalmente posibiliten al médico brindar información veraz a los padres, fortalecer el asesoramiento genético e incluso considerar las probabilidades de que se presente la enfermedad en la siguiente descendencia.

## Manifestaciones clínicas y malformaciones asociadas

Las manifestaciones clínicas dependen del tipo y gravedad de las malformaciones asociadas, las que dividiremos en dos grupos: las anomalías cardiovasculares y otros defectos congénitos asociados.

### Anomalías cardiovasculares

Se ha informado que hasta el 95% de los casos con la pentalogía tienen cardiopatías asociadas; entre éstas, la comunicación interventricular y la comunicación interauricular se presentan en cerca de la mitad de los casos.<sup>4</sup> También se ha comunicado la asociación con tetralogía de Fallot,<sup>21</sup> doble vía de salida del ventrículo izquierdo,<sup>22</sup> transposición de los grandes vasos,<sup>23</sup> vena cava superior izquierda persistente, doble vía de salida del ventrículo derecho, ventrículo único, canal auriculoventricular completo, atresia mitral,<sup>24</sup> entre otros hallazgos. De ahí que, desde el punto de vista cardiovascular, los pacientes pueden presentarse desde asintomáticos hasta con disnea, insuficiencia cardíaca, cianosis y crisis de hipoxia, dependiendo de la anomalía cardíaca asociada.

Entre las anomalías cardíacas que acompañan el síndrome se encuentran los divertículos ventriculares,<sup>25</sup> que son pequeñas saculaciones, generalmente apicales, y que rara vez se presentan como malformaciones aisladas,<sup>26</sup> no forman parte de ningún síndrome malformativo congénito, se manifiestan clínicamente con trastornos electrocardiográficos, dolor torácico o muerte súbita por rotura del divertículo.<sup>27,28</sup> De acuerdo con los hallazgos histopatológicos los divertículos se dividen en dos grupos: a) divertículo muscular (divertículo verdadero), que se caracteriza por conservar las tres capas de la pared, persistiendo cierta cinética muscular que generalmente está en sincronía con el resto del ventrículo y se asocia con mayor frecuencia a alteraciones estructurales de la línea media toracoabdominal y a cardiopatías congénitas; b) divertículo fibroso,<sup>29</sup> formado exclusivamente por material fibroso, en general no se asocia con otros trastornos. El diagnóstico se efectúa en principio mediante ecocardiografía,<sup>30</sup> aunque en muchos casos no está clara la diferenciación entre divertículo, aneurisma y pseudoaneurisma, sobre todo si la localización es apical. El cateterismo con ventriculografía está indicado sólo cuando se sospecha cardiopatía isquémica.<sup>31</sup> Algunos trabajos han utilizado técnicas gammagráficas con el fin de evidenciar alteraciones en la captación miocárdica que luego deben ser confirmadas con otras técnicas, también la resonancia magnética promete ser útil para la evaluación de esta entidad.<sup>32,33</sup> El tratamiento es quirúrgico siempre que se asocien otros defectos cardíacos,<sup>34</sup> es controvertido el manejo de los que no forman parte de la pentalogía y cuando los pacientes se encuentran asintomáticos, ya que existe el riesgo de muerte súbita; sin embargo, en términos generales se acepta que los divertículos verdaderos o musculares son menos proclives a la rotura y, por tanto, subsidiarios de un manejo conservador.

### Otros defectos congénitos asociados

La ectopia cordis se asocia a otras alteraciones como espina bífida,<sup>35</sup> diversas malformaciones del sistema nervioso central como hidrocefalia, anencefalia, meningocele, cefalocele, exencefalia, craneora-quisquis,<sup>36,37</sup> testículos intraabdominales, divertículo de Meckel, poliesplenia,<sup>38</sup> atresia colónica o de ano,<sup>39-41</sup> alteraciones craneofaciales como labio y paladar hendido, hipertelorismo, implantación baja de pabellón auricular, micrognatia,<sup>42</sup> pulmón hipoplásico, escoliosis, onfalocele, hernia diafragmática, ausencia de vesícula biliar, higroma cístico, defectos en las extremidades como sirenomelia, hipoplasia de extremidades, clinodactilia, ectrodactilia.<sup>43-46</sup> También se ha encontrado enfermedad renal poliquística,<sup>47</sup> hendidura esternal congénita<sup>48</sup> y malformaciones vasculares como origen común de las arterias carótidas (COCA).<sup>49</sup> Otras anomalías son: ascitis, cordón umbilical con dos vasos y malrotación de colon. Cada defecto congénito asociado tiene su sintomatología característica, que permite sospechar su presencia como una entidad asociada.

### Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial de este defecto se hace en principio con ectopia cordis aislada: en la pentalogía de Cantrell, el corazón tiene una ubicación normal en el tórax: "ectopia cordis toracoepigástrica", en tanto que en la ectopia cordis el corazón posee localización ectópica y puede no incluir defecto pericárdico, diafragmático o de pared abdominal; en la "ectopia cordis verdadera" existe una fisura esternal completa que causa que el corazón aparezca fuera de la cavidad torácica.

En el síndrome de bandas amnióticas<sup>50</sup> puede asociarse a ectopia cordis, para dar lugar a defectos costosternales, gastrosquisis o defectos supraumbilicales, diferentes de los producidos cuando la ectopia cordis se asocia a defectos de la línea media con onfalocele y hernia diafragmática.

Otros diagnósticos diferenciales son defectos aislados de la pared abdominal, anomalías troncocorporales, síndrome de Beckwith-Wiedemann,<sup>51</sup> osteogénesis imperfecta, alteraciones en la mineralización, alteraciones cromosómicas, *body stalk*,<sup>52</sup> complejo OIEC (onfalocele, extrofia vesical, ano imperforado, defectos espinales)<sup>53</sup> y con el síndrome de Donnai-Barrow.<sup>54</sup>

La hendidura esternal, cuando está comprometida la parte inferior del esternón, generalmente se asocia a ectopia cordis toracoabdominal o a pentalogía de Cantrell aunque con mayor mortalidad;<sup>55</sup> la forma más frecuente es la hendidura parcial y superior.

### Técnicas de imágenes en pentalogía de Cantrell

Con las nuevas técnicas de imágenes y los estudios de laboratorio, el diagnóstico puede hacerse de manera más temprana y precisa, lo que permitirá planear el tratamiento oportuno y potencialmente modificar el pronóstico de la enfermedad. Cada una de las herramientas de diagnóstico las abordaremos en la siguiente sección, así como los marcadores de biología molecular.

#### Ultrasonido fetal

El diagnóstico se hace a partir del primer trimestre<sup>56-59</sup> mediante ultrasonografía fetal convencional y ultrasonido transvaginal,<sup>60</sup> los hallazgos más frecuentes son la ectopia cordis y el onfalocele.

La presencia de derrame pericárdico obliga a descartar la entidad, si bien esta situación se presenta con mayor frecuencia en el contexto de hidropesía fetal cuyo origen es multicausal. La identificación de este hallazgo con la presencia de onfalocele obliga a descartar la pentalogía.<sup>61,62</sup> Otras alteraciones que se pueden visualizar con la ecocardiografía fetal convencional son los defectos del tercio inferior del esternón y las anomalías intracardíacas.<sup>63,64</sup>

La posición del defecto abdominal en relación con la inserción del cordón umbilical, la evisceración orgánica, la presencia de membranas o bandas y de anomalías asociadas son puntos que tiene que considerar el ultrasonografista para hacer el diagnóstico de certeza y diferenciarlo de otras patologías, en particular el síndrome de bandas amnióticas. El onfalocele que se presenta en la pentalogía de Cantrell involucra generalmente la inserción del cordón umbilical y es un defecto de la línea media; la gastrosquisis generalmente es un defecto pequeño, paraumbilical derecho; los grandes defectos de la pared y de localización lateral se ven principalmente en el síndrome de bandas amnióticas, en tanto que la extrofia vesical involucra la región infraumbilical.<sup>65</sup>

Los casos con pequeños defectos en la pared, parciales o incompletos de acuerdo con la clasificación de Toyama,<sup>66</sup> son especialmente difíciles y es necesario emplear otros métodos de diagnóstico.

Se ha descrito que el incremento de la translucidez en la nuca del feto (*fetal nuchal translucency*) es un marcador ultrasonográfico confiable de la pentalogía, sobre todo si se asocia a inestabilidad cromosómica.<sup>67</sup>

#### Ultrasonido fetal Doppler color, 3D y 4D

Cada día se incrementan el número de publicaciones en la literatura mundial que emplean otros métodos de diagnóstico, complementarios de la ultrasonografía fetal convencional, como el Doppler y el ultrasonido tridimensional.<sup>68</sup> Esta herramienta tiene la ventaja de que puede definir con mejor precisión las anomalías cardíacas asociadas y los defectos de la pared aunque el esternón esté íntegro y, como es un método no invasivo, su realización es necesaria siempre que se sospeche de la patología por ultrasonografía bidimensional.<sup>69,70</sup>

#### Resonancia magnética y tomografía helicoidal

Aunque desde el punto de vista ecocardiográfico en la pentalogía de Cantrell el defecto más obvio es el onfalocele epigástrico, los casos con pequeños defectos en el tercio inferior del esternón sin herniación evidente del corazón son más difíciles de diagnosticar. Es por esto que se ha sugerido complementar el estudio con tomografía computarizada o resonancia magnética, ya que la ausencia del esternón y las anomalías diafragmáticas, sobre todo en los casos leves, son muy difíciles de demostrar por medio del ultrasonido.<sup>71</sup> Estos métodos permiten definir con precisión la gravedad y extensión de los defectos de pared torácica y abdominal, así como de las anomalías cardíacas y extracardíacas asociadas (como la presencia o ausencia de bazo), con alta correlación con los hallazgos posnatales.<sup>72-74</sup>

El empleo de estas herramientas no invasivas de diagnóstico es complementario al ultrasonido fetal convencional y permitirá establecer el diagnóstico oportuno y la planificación del tratamiento correctivo.<sup>71,72,75</sup>

#### Otros procedimientos de diagnóstico

La peritoneografía de contraste y el escaneo del cuerpo mediante técnicas sofisticadas, como PET-CT que utiliza

radionucleidos como el tecnecio 99, son otros métodos que ayudan a establecer el diagnóstico definitivo posnatal,<sup>76,77</sup> sobre todo en los casos en que la presentación de la pentalogía es incompleta.

### Pruebas de biología molecular

Las anomalías cromosómicas (deleción, aneuploidías, etc.) pueden encontrarse hasta en el 75% de los casos y su detección es indicador de estudios prenatales que orienten el manejo obstétrico y ayuden al asesoramiento genético.<sup>78-82</sup>

### Tratamiento

El manejo obstétrico, además del asesoramiento genético, debe incluir una búsqueda exhaustiva de las anomalías asociadas y la realización de cariotipo.

La mayor parte de los neonatos fallecen dentro de las primeras horas de vida extrauterina debido a que por el defecto de la pared anterior del tórax o del abdomen hay riesgo de ruptura visceral, sepsis, dificultad respiratoria por herniación de las vísceras, insuficiencia cardíaca e hipoxia grave por las malformaciones cardíacas asociadas,<sup>83-86</sup> de ahí que la única opción terapéutica es la cirugía posnatal inmediata con reparación de la ectopia, de la cardiopatía y de otras malformaciones asociadas.

El manejo oportuno del corazón expuesto mediante solución estéril y el empleo de antibióticos de amplio espectro podrían, potencialmente, modificar las complicaciones.

Se ha publicado que el manejo preanestésico de la enfermedad con monitoreo del comportamiento ventilatorio, hidroelectrolítico y hemodinámico del paciente durante la intervención quirúrgica modifica sustancialmente el pronóstico de la enfermedad.<sup>87</sup>

El tratamiento dependerá de las anomalías asociadas, de la presencia de la cardiopatía y de la extensión del defecto de la pared abdominal y torácica; casi siempre el tratamiento requiere varias etapas, la primordial es el cubrimiento de las vísceras expuestas en el período neonatal temprano, corrigiendo siempre en primer término el defecto de la pared torácica y posteriormente la pared abdominal.

En función de la extensión del defecto de la pared torácica se puede corregir mediante cierre directo, como en el caso de pentalogía de Cantrell parcial y hedidura esternal,<sup>88</sup> o bien utilizando diversos materiales para cubrir el corazón y los órganos expuestos, siempre evitando la angulación y la torsión de los grandes vasos. Uno de ellos es el empleo de duramadre que se fija a la pared anterior del tórax, a ambos lados del diafragma y a su porción posterior,<sup>89</sup> el uso de colgajos de piel, epiplón y de material protésico hipoalérgico como Goretex, teflón o silicona<sup>90,91</sup> son otras alternativas de manejo.

Cuando la pentalogía se asocia a onfalocela también es indispensable su corrección en un segundo tiempo. De acuerdo con la dimensión del defecto éste se clasifica en: tipo I) si el cuello es menor de 4 cm y el diámetro mayor del saco menor de 8 cm, y el tipo II) de dimensiones superiores. En los onfalocelas de gran tamaño el hígado se puede encontrar totalmente o parcialmente dentro del saco, por lo que en principio el manejo será conservador dejando granular el saco pincelándolo con mercurocromo y expuesto al aire bajo tienda estéril para que, una vez que epitelize y después de 8 semanas, se cierra el defecto de la pared de manera progresiva mediante diversas técnicas

quirúrgicas, entre las que destacan la técnica de Schuster (que emplea láminas de Silastic) y de la Gross (que utiliza la piel del abdomen).<sup>92,93</sup>

Sin embargo, a pesar de las modernas técnicas quirúrgicas y el manejo perioperatorio multidisciplinario, la corrección de la pentalogía de Cantrell sigue siendo un reto para el cirujano, debido al amplio espectro de anomalías asociadas y a la gravedad de las malformaciones cardíacas.

Algunos autores consideran que primero se debe corregir el defecto cardíaco *in situ*, dejando el corazón expuesto para corregirlo posteriormente en un segundo tiempo quirúrgico, argumentando la posibilidad de que el paciente presente bajo gasto cardíaco y arritmias cardíacas letales al tratar de colocar el corazón en una cavidad torácica pequeña.<sup>94-96</sup> Otros, en cambio, apoyan corregir primero los defectos de la pared abdominal y torácica, precisamente para construir una nueva cavidad y evitar así la insuficiencia cardíaca secundaria a colocar el corazón en una cavidad virtual, para posteriormente hacer la construcción total en niños más grandes.<sup>89</sup> Sin embargo, siempre que sea posible, deben corregirse todos los defectos en un solo tiempo, ya que el pronóstico es mejor, con menos morbilidad.<sup>97</sup>

La malformación cardíaca congénita se trata quirúrgicamente de manera convencional, según la patología de que se trate. Así, para el caso de la comunicación interventricular, el tratamiento es el cierre quirúrgico del defecto; la tetralogía de Fallot se tratará mediante corrección total; sin embargo, pueden existir malformaciones cardíacas graves que ameriten tratamiento paliativo o correctivo en varios tiempos quirúrgicos.<sup>98,99</sup>

### Pronóstico

El manejo obstétrico debe incluir una búsqueda exhaustiva de las anomalías asociadas, sobre todo cardíacas y la realización de cariotipo.<sup>100</sup> El diagnóstico debe efectuarse dentro del primer trimestre de la gestación y, de corroborarse, el manejo obstétrico deberá hacerse en centros especializados, ya que el pronóstico de la enfermedad dependerá del manejo oportuno y de las malformaciones asociadas.

El parto por cesárea aparentemente no ofrece ventajas, sin embargo algunos autores consideran que disminuye la posibilidad de infección o de ruptura visceral.

La gran mayoría de los niños que fallecen dentro de las primeras horas de vida extrauterina es debido a alteraciones respiratorias y hemodinámicas por herniación de las vísceras, sepsis, perforación y torsión intestinal con obstrucción, insuficiencia cardíaca por compresión de la vena cava que impide el retorno venoso al corazón o por torsión de los grandes vasos, arritmias cardíacas letales y desequilibrio hidroelectrolítico.

La mortalidad informada en la ectopia cordis cervical es del 100% y la supervivencia en los defectos toracoabdominales, a pesar del tratamiento correctivo, es del 28%.

Son factores de mal pronóstico la extensión del defecto toracoabdominal, la anomalía cardíaca congénita asociada y la presencia de otras malformaciones extracardíacas.<sup>99,101</sup>

Pequeños defectos en la pared, con cardiopatías congénitas leves pueden sobrevivir en la etapa adulta.<sup>76,102</sup>

### Conclusiones

La pentalogía de Cantrell es una enfermedad compleja que requiere la intervención multidisciplinaria del equipo



de salud para llegar al diagnóstico preciso y decidir el mejor tratamiento. En la actualidad, el avance de las nuevas técnicas de biología molecular y de imágenes puede favorecer el diagnóstico temprano. Finalmente, aunque el tratamiento de pacientes con ectopia cordis y

defectos intracardíacos ha avanzado en los últimos años, continúa siendo un reto debido a la elevada mortalidad perioperatoria. Los mejores resultados se obtienen en los pacientes con ectopia cordis toracoabdominal parcial y con defectos cardíacos leves.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2009  
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

- Abott FC. Congenital abnormality of sternum and diaphragm; protrusion of the heart in the epigastric region. *Trans Pathol Soc London* 69:57-59, 1898.
- Van Praagh R, Weinberg PM, Van Praagh S. Malposition of the heart. En: Moss A, Emmanouilides GC (eds). *Heart Disease in Infants, children and adolescents*, Williams and Wilkins, Baltimore, p. 394, 1977.
- Cantrell JR, Haller JA, Ravitch MM. A síndrome of congenital defects involving the abdominal wall, sternum, diaphragm, pericardium, and heart. *Surg Gynecol Obstet* 107:602-614, 1958.
- Cabrera A, Rodrigo D, Luis MT, Pastor E, Galdeano JM, Esteban S. Ectopia cordis and cardiac anomalies. *Rev Esp Cardiol* 55:1209-1212, 2002.
- Toyama WM. Combined congenital defects of the anterior abdominal wall, sternum, diaphragm, pericardium and heart: a case report and review of the syndrome. *Pediatrics* 50:778-792, 1972.
- Carmi R, Boughman JA. Pentalogy of Cantrell and associated midline anomalies: a possible ventral midline developmental field. *Am J Med Genet* 42:90-95, 1992.
- Hernández-González M, Jiménez-Arteaga S, Ortega F y col. Pentalogy of Cantrell. A case report. *Arch Cardiol Mex* 76:202-207, 2006.
- Martin RA, Cunniff C, Erickson L, Jones KL. Pentalogy of Cantrell and ectopia cordis, a familial developmental field complex. *Am J Med Genet* 42:839-841, 1992.
- Carmi R, Parvari R, Weinstein J. Mapping of an X-linked gene for ventral midline defects (the TAS gene). *Am J Hum Genet Suppl* A984, 1993.
- Fox JE, Gloster ES, Mirchandani R. Trisomy 18 of the pentalogy of Cantrell in a stillborn infant. *Am J Med Genet* 31:391-394, 1998.
- Lipson AH, Collins F, Webster WA. Multiple congenital defects with maternal use of topical tretinoin. *Lancet* 341:1352-1353, 1993.
- Dembinski J, Heyl W, Steidel K, Hermanns B, Hornchen H, Schroder W. The Cantrell-sequence: a result of maternal exposure to aminopropionitriles? *Am J Perinatol* 14:567-571, 1997.
- Spencer R, Robichaux WH, Superneau DW, Lucas VW Jr. Unusual cardiac malformations in conjoined twins: thoracopagus twins with conjoined pentalogy of Cantrell and an omphalopagus twin with atretic ventricles. *Pediatr Cardiol* 23:631-638, 2002.
- Moreira de Sa RA, De Souza Filho GP, Lopes LM, Faleiro EC, Junior JA. Cantrell's pentalogy in twins: prenatal diagnosis. *Twin Res Hum Genet* 9:597-599, 2006.
- Bhat RY, Rao A, Muthuram. Cantrell syndrome in one of a set of monozygotic twins. *Singapore Med J* 47:1087-1088, 2006.
- Moore KL. *The development human: clinical oriented embryology*. 4th ed, Philadelphia: WB Saunders; 1998.
- Abu-Yousef MM, Wray AB, Williamson RA, Bonsib SM. Antenatal ultrasound diagnosis of variant of pentalogy of Cantrell. *J Ultrasound Med* 6:535-538, 1987.
- Opitz JM, Zanni G, Reynolds JF Jr, Gilbert-Barnes E. Defects of blastogenesis. *Am J Med Genet* 115:269-286, 2002.
- Enns GM, Cox VA, Goldstein RB, Gibbs DL, Harrison MR, Golabi M. Congenital diaphragmatic defects and associated syndromes, malformations, and chromosome anomalies: a retrospective study of 60 patients and literature review. *Am J Med Genet* 79:215-225, 1998.
- Ghidini A, Sirtori M, Romero R, Hobbins J. Prenatal diagnosis of pentalogy of Cantrell. *J Ultrasound Med* 7:567-572, 1988.
- Chen SC, Peng HC, Chen HC, Chi CS. Cantrell's pentalogy: a case report. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei)* 51:314-317, 1993.
- Thamboo TP, Chan NH. Pentalogy of Cantrell with a double-outlet left ventricle. *Pathology* 7:87-89, 2005.
- Czarnecki L, Mikolajczak-Mejer U, Zinka E. Transposition of great vessels in Cantrell syndrome. *Wiad Lek* 46:301-304, 1993.
- Correa-Rivas MS, Matos-Llovet I, García-Fragoso L. Pentalogy of Cantrell: a case report with pathologic findings. *Pediatr Dev Pathol* 7:649-652, 2004.
- Halbertsma FJ, Van Oort A, Van der Staak F. Cardiac diverticulum and omphalocele: Cantrell's pentalogy or syndrome. *Cardiol Young* 12:71-74, 2002.
- Nuevo JA, Vilacosta I, Parra A, Jiménez P, Rodrigo JL, Puche JJ. Divertículo ventricular aislado en varón asintomático. *Rev Esp Cardiol* 54:529-531, 2001.
- Gowitt GT, Zaki SA. Rupture of a cardiac diverticulum resulting in sudden death. *Am J Forensic Med Pathol* 9:155-158, 1998.
- Barboteu M, Desnos M, Hagege A y col. Giant negative T waves in idiopathic apical diverticulum of the left ventricle in adults. *Arch Mal Coeur Vaiss* 88:1475-1477, 1995.
- Archbold RA, Robinson NM, Mills PG. Long-term follow-up of a true contractile left ventricular diverticulum. *Am J Cardiol* 83:810-812, 1999.
- Grethel EJ, Hornberger LK, Farmer DL. Prenatal and postnatal management of a patient with pentalogy of Cantrell and left ventricular aneurysm. A case report and literature review. *Fetal Diagn Ther* 22:269-273, 2007.
- Holeman A, Bellorini M, Lefevre T y col. Isolated left ventricular muscular diverticulum in an adult. Value of non-invasive examinations. *Arch Mal Coeur Vaiss* 90:1433-1436, 1997.
- Candell Riera J. Papel de las técnicas no invasivas (electrocardiograma, Holter, prueba en tabla basculante, resonancia magnética nuclear, isotopos) en la evaluación de los pacientes con miocardiopatía hipertrófica. *Rev Esp Cardiol* 48:828-836, 1995.
- Morijiri M, Seto H, Shimizu M y col. Assessment of congenital left ventricular diverticulum by magnetic resonance imaging: comparison with myocardial perfusion. *Radiat Med* 12:179-182, 1994.
- Gruberg L, Goldstein SA, Pfister AJ, Monseih LH, Evans DM, Leon MB. Cantrell's syndrome. Left ventricular diverticulum in an adult patient. *Circulation* 101:109-110, 2000.
- Dane C, Dane B, Yayla M, Cetin A. Prenatal diagnosis of a case of pentalogy of Cantrell with spina bifida. *J Postgrad Med* 53:146-8, 2007.
- Polat I, Gul A, Aslan H y col. Prenatal diagnosis of Cantrell in three cases, two with craniorachischisis. *J Clin Ultrasound* 33:308-311, 2005.
- Denath FM, Romano W, Solcz M, Donnelly D. Ultrasonographic findings of exencephaly in pentalogy of Cantrell: Case report and review of the literature. *J Clin Ultrasound* 22:351-354, 1994.
- Aslan A, Karaguzel G, Unal I, Aksoy N, Melikoglu M. Two rare cases of the pentalogy of Cantrell or its variants. *Acta Med Austriaca* 31:85-87, 2004.
- Rashid RM, Muraskas JK. Multiple vascular accidents: pentalogy of Cantrell in one twin with left sided colonic atresia in the second twin. *J Perinat Med* 35:162-163, 2007.
- Chen CP. Syndromes and disorders associated with omphalocele (II): OEIS complex and pentalogy of Cantrell. *Taiwan J Obstet Gynecol* 46:103-110, 2007.
- Vulkova A, Kovacheva K, Rosmanova R, Simeonova M. Pentalogy of Cantrell—a case report. *Akush Ginekol* 46:41-43, 2007.
- Fernandez MS, Lopez A, Vila JJ, Lluna J, Miranda J. Cantrell's pentalogy. Report of four cases and their management. *Pediatr Surg Int* 12:428-431, 1997.
- Egan JF, Petrikovsky BM, Vintzileos AM, Rodis JF, Campbell WM. Combined pentalogy of Cantrell and sirenomelia: a case report with speculation about a common etiology. *Am J Perinatol* 10:327-329, 1993.
- Uygur D, Kis S, Sener E, Gunce S, Semerci N. An infant with pentalogy of Cantrell and limb defects diagnosed prenatally. *Clin Dysmorphol* 13:57-58, 2004.
- Chen CP, Hsu CY, Tzen CY, Chern SR, Wang W. Prenatal diagnosis of pentalogy of Cantrell associated with hypoplasia of the right upper limb and ectrodactyly. *Prenat Diagn* 27:86-87, 2007.
- Hsieh YY, Lee CC, Chang CC, Tsai HD, Hsu TY, Tsai CH. Prenatal sonographic diagnosis of Cantrell's pentalogy with cystic hygroma in the first trimester. *J Clin Ultrasound* 26:409-412, 1998.
- Pollio F, Sica C, Pacilio N y col. Pentalogy of Cantrell: first trimester prenatal diagnosis and association with multicystic dysplastic kidney. *Minerva Ginecol* 55:363-366, 2003.
- De Agustín Asensio JC, Greco Martínez R, Sanz Villa N, Hernandez E, Sanchez Paris O, Vazquez-Estevez J. Congenital sternal cleft. *Cir Pediatr* 17:164-170, 2004.
- Wells TR, Landing BH, Shankle WR. Syndromal associations of common origin of the carotid arteries. *Pediatr Pathol* 13:203-212, 1993.
- Schuppler U, Weisner D, Schollmeyer T, Grillo M, Franz W. Combination of Cantrell pentalogy and amniotic band syndrome: a case report. *Zentralbl Gynakol* 116:115-119, 1994.
- Angtuaco TL. Fetal anterior abdominal wall defect. *Ultrasonography in Obstetrics and Gynecology* by Callen PW. 4th ed. 16:500, 2002.
- Peer D, Moroder W, Delucca A. Prenatal diagnosis of the pentalogy of Cantrell combined with exencephaly and amniotic band syndrome. *Ultraschall Med* 14:94-95, 1993.
- Keppler-Noreuil K, Gorton S, Foo F, Yankowitz J, Keegan C. Prenatal ascertainment of OEIS complex/cloacal exstrophy - 15 new cases and literature review. *Am J Med Genet A* 143:2122-2128, 2007.
- Van Esch H, Marien P, De Smedt M, Fryns JP. A boy with an unusual association of ventral midline anomalies including a trunk-like umbilicus. *Clin Dysmorphol* 13:261-263, 2004.
- Varela P, Romanini V, Rojas J y col. Hendidura esternal total en un recién nacido y parcial en una niña de 4 años: 2 clínicas cases. *Rev Chil Pediatr* 76:177-182, 2005.
- Liang RI, Huang SE, Chang FM. Prenatal diagnosis of ectopia cordis at 10 weeks of gestation using two-dimensional and three dimensional ultrasonography. *Ultrasound Obstet Gynecol* 10:137-9, 1997.
- Yao-Yuan H, Chien-Chung L, Chi-Chen C. Prenatal sonographic diagnosis of Cantrell's pentalogy with cystic hygroma in the first trimester. *J Clin Ultrasound* 26:409-12, 1998.
- Sanders RC. Prenatal ultrasonic detection of anomalies with a lethal or disastrous outcome. *Radiol Clin North Am* 28:163-177, 1990.

# Hipertensión en el embarazo: clasificación y fisiopatología

## *Hypertension in pregnancy: classification and pathophysiology*



Ali Cetin, Columnista Experto de SIC  
Professor and Head of Department of Obstetrics and Gynecology.  
Specialization field: Perinatology. Cumhuriyet University School of Medicine, Sivas Turquia

### Abstract

*There are four major hypertensive disorders complicating approximately 10% of all pregnancies. Preeclampsia classified as mild or severe refers to the new onset of hypertension and proteinuria after 20 weeks of gestation in a previously normotensive woman. Eclampsia, a variant of severe preeclampsia, refers to the development of grand mal seizures that should not be attributable to another cause. HELLP syndrome (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets) is also a severe form of preeclampsia. Chronic hypertension is defined as systolic pressure = 140 mm Hg, diastolic pressure = 90 mm Hg, or both, that antedates pregnancy, is present before the 20 weeks of pregnancy, or persists longer than 12 weeks postpartum. Superimposed preeclampsia is diagnosed when a woman with preexisting hypertension develops new onset proteinuria after 20 weeks of gestation. Gestational hypertension refers to hypertension (usually mild) without proteinuria (or other signs of preeclampsia) developing in the latter part of pregnancy. It should resolve by 12 weeks postpartum. Preeclampsia is a syndrome characterized by maternal endothelial cell dysfunction. Oxidative stress, inflammation, circulatory maladaptation, as well as humoral, mineral, or metabolic abnormalities all appear to play a role in the pathogenesis of preeclampsia. Newer studies suggest that placental release of circulating factors that interfere with the action of vascular endothelial growth factor and placental growth factor plays a central role in its presentation. In this review, classification and pathophysiology of preeclampsia with its severe forms, eclampsia and HELLP syndrome, are discussed.*

**Key words:** preeclampsia, eclampsia, HELLP syndrome, hypertension



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

### Introducción

La hipertensión arterial en el embarazo y en el período posparto se define por la presencia de registros de presión arterial sistólica de, al menos, 140 mm Hg o de presión arterial diastólica de, al menos, 90 mm Hg. Los trastornos hipertensivos del embarazo son un espectro de entidades que complican alrededor del 10% de todas las gestaciones.<sup>41</sup> Aproximadamente el 30% de los trastor-

### Resumen

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.

**Palabras clave:** preeclampsia, eclampsia, síndrome HELLP, hipertensión

nos hipertensivos del embarazo están relacionados con la hipertensión crónica y el 70% de éstos están vinculados con la gestación. La hipertensión de comienzo reciente en el embarazo incluye la preeclampsia y la hipertensión gestacional. Los trastornos hipertensivos del embarazo, y particularmente la preeclampsia, persisten como las principales causas de mortalidad materna y perinatal,<sup>6,54</sup> ocasionan el 15% de las muertes maternas y el 4% de los fallecimientos perinatales<sup>41</sup> y son un factor de riesgo muy importante para la morbilidad materna y fetal.<sup>11,17,22,26,41</sup>

### Clasificación

El actual sistema de clasificación del *National High Blood Pressure Education Working Group* (2000), define la

Recepción: 5/8/2007 - Aprobación: 7/4/2008

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

Enviar correspondencia a: Ali Cetin. Department of Obstetrics and Gynecology, Cumhuriyet University School of Medicine, 58140, Sivas, Turquia  
[dralicetin@yahoo.com](mailto:dralicetin@yahoo.com)

**Tabla 1.** Clasificación de los trastornos hipertensivos del embarazo.

<b>Hipertensión gestacional (hipertensión inducida por el embarazo)</b>
Hipertensión leve a moderada
Sistólica < 160 mm Hg o Diastólica < 105-110 mm Hg
Hipertensión grave
Sistólica ≥ 160 mm Hg o Diastólica ≥ 105-110 mm Hg
Hipertensión diagnosticada por primera vez después de las 20 semanas de gestación, en ausencia de proteinuria.
Hipertensión definida como presión arterial sistólica ≥ 140 mmHg o presión arterial diastólica ≥ 90 mm Hg.
Normalización de la hipertensión dentro de los tres meses posteriores al nacimiento.
<b>Preeclampsia</b>
Hipertensión y proteinuria diagnosticada por primera vez después de las 20 semanas de gestación.
Hipertensión definida como en el párrafo anterior.
Proteinuria de 300 mg/día o ≥ 1+ en las tiras reactivas.
Eclampsia es la aparición de convulsiones superpuestas al síndrome de preeclampsia.
Si se efectúa el diagnóstico de eclampsia, la preeclampsia es grave.
El síndrome HELLP es una forma atípica de preeclampsia grave o eclampsia.
El síndrome HELLP se diagnostica por la presencia conjunta de hemólisis, enzimas hepáticas elevadas, y descenso de las plaquetas.
<b>Hipertensión crónica</b>
La hipertensión existe antes del embarazo o se diagnostica antes de las 20 semanas de gestación.
La hipertensión es esencial si no tiene una causa subyacente.
La hipertensión es secundaria si está asociada con una enfermedad de base.
<b>Preeclampsia superpuesta sobre hipertensión crónica</b>
Se acepta que la preeclampsia es superpuesta sobre la hipertensión crónica en la presencia de signos o síntomas nuevos de preeclampsia después de las 20 semanas de gestación en una mujer con hipertensión crónica.

existencia de cuatro subtipos principales de trastornos hipertensivos del embarazo (Tabla 1).<sup>41</sup>

### Hipertensión gestacional

El diagnóstico de hipertensión gestacional se confirma en ausencia de preeclampsia y cuando la presión arterial retorna a los valores normales antes de las 12 semanas posparto. Por lo tanto, la hipertensión gestacional es un diagnóstico provisional: en el 40% de las mujeres puede aparecer preeclampsia; mientras que en otras, la hipertensión crónica está enmascarada por el descenso fisiológico de la presión arterial que tiene lugar en la primera mitad del embarazo normal.<sup>48</sup>

### Preeclampsia

La incidencia de la preeclampsia es aproximadamente del 5% al 8% de todos los embarazos, dependiendo de la población estudiada.<sup>18</sup> La preeclampsia se clasifica como leve (75%) o grave (25%) de acuerdo con los hallazgos clínicos (Tabla 2).<sup>2</sup> Es esencial observar que la distinción entre preeclampsia leve o grave no sugiere la existencia de dos enfermedades diferentes. Ambas pueden evolucionar a insuficiencia multiorgánica e incluso a la muerte.<sup>13</sup> La eclampsia y el síndrome HELLP son complicaciones importantes de la preeclampsia; cuando están presentes, la preeclampsia se considera grave. La eclampsia y el síndrome HELLP se mencionan separadamente en esta revisión.

### Eclampsia

La eclampsia se define por la presencia de actividad convulsiva no relacionada con epilepsia u otras alteracio-

nes cerebrales, con coma o sin él, en una paciente obstétrica.<sup>19,23</sup> Aproximadamente, el 2% de las embarazadas con preeclampsia presentan eclampsia.<sup>48</sup> Aunque es una forma grave de preeclampsia, en la práctica clínica la eclampsia puede surgir en casi un tercio de las pacientes, sin manifestaciones previas de preeclampsia. En los países desarrollados, la eclampsia complica cerca de 1 de cada 2 000 embarazos; el comienzo de la eclampsia puede ser anteparto o intraparto (60%), o posparto (40%).<sup>24,28,39</sup> Mientras que la mayoría de los casos se presentan en el tercer trimestre de la gestación o dentro de las primeras 48 horas posparto, en raras oportunidades se han informado casos previos a las 20 semanas de embarazo o luego de las 48 horas posparto (posparto tardío) y hasta el día 23 del puerperio.<sup>7,10,16,25,38,47,49,50,51</sup>

Hipócrates fue el primero en describir la eclampsia cuando escribió, en uno de sus Aforismos, que "*las convulsiones ocurren por repleción o por depleción*".<sup>44</sup> Hipócrates observó el comienzo súbito e inesperado de convulsiones tónico-clónicas generalizadas, que tienen lugar cuando la preeclampsia evoluciona hacia la eclampsia. Por muchos siglos fue una creencia arraigada que la preeclampsia era una entidad convulsiva propia del embarazo; pero durante los últimos 200 años, esta visión de la enfermedad cambió drásticamente y ahora conocemos que no es un trastorno que se manifiesta únicamente por convulsiones. Varios hallazgos recientes han modificado esta opinión. Al final del último siglo, la posibilidad de realizar mediciones de la presión arterial demostró la asociación de la preeclampsia con la hipertensión, ya que se encontraron valores elevados de la presión arterial que preceden a la manifestación de las convulsiones eclámpticas. Estos hallazgos llevaron a algunos investigadores a considerar este síndrome como un trastorno hipertensivo, antes que una enfermedad convulsiva.<sup>2,7,35</sup>

### Síndrome HELLP

Originalmente descrito por Weinstein<sup>57</sup> en 1982, el síndrome HELLP (acrónimo de *hemolysis, elevated liver function and low platelet level*) se caracteriza por la presencia de hemólisis, incremento de las enzimas hepáticas y disminución del recuento plaquetario; es una variante de presentación de la preeclampsia grave. Aproximadamente, dos tercios de los casos del síndrome HELLP se diagnostican antes del parto y el tercio restante de las pacientes se reconocen en el período posparto. La mayoría de las pacientes identificadas con síndrome HELLP antes del parto son diagnosticadas entre las semanas 27 y 37 de gestación. Entonces, el síndrome HELLP identificado en el preparto es una complicación de la gestación que usualmente presenta prematuridad fetal al comienzo del proceso de la enfermedad.<sup>8,27</sup>

La incidencia del síndrome HELLP en las mujeres con preeclampsia grave y eclampsia oscila entre el 2% y el 30%, dependiendo de la población estudiada y de los criterios utilizados para establecer el diagnóstico. El síndrome HELLP afecta comúnmente a las embarazadas de más edad; ésta es otra diferencia respecto de la asociación general entre la preeclampsia y las mujeres nulíparas jóvenes. Esta enfermedad se presenta primariamente en múltiparas de origen caucásico mayores de 25 años y es la causa más común de enfermedad hepática grave en la mujer embarazada.<sup>8,29</sup>

El síndrome HELLP es una forma atípica de preeclampsia grave o de eclampsia, que plantea un dilema de diagnóstico y de tratamiento para los clínicos. Grados variables de disfunción hepática, de anemia hemolítica microan-

giopática y de trombocitopenia caracterizan esta insidiosa enfermedad.<sup>27</sup> Así como la preeclampsia grave, el síndrome HELLP se asocia con un riesgo aumentado de resultados adversos, que incluyen ruptura placentaria, insuficiencia renal, hematoma subcapsular hepático, preeclampsia recurrente, parto prematuro e incluso muerte fetal o materna.<sup>2,8</sup>

### Hipertensión crónica

La hipertensión arterial crónica puede ser esencial (90%) o secundaria a alteraciones identificables subyacentes, como la enfermedad parenquimatosa o vascular renal, los trastornos endocrinos o la coartación de la aorta. Alrededor del 30% de las mujeres con hipertensión crónica pueden presentar preeclampsia durante el embarazo. Las mujeres con hipertensión crónica tienen, también, riesgo aumentado de parto prematuro, ruptura placentaria, insuficiencia cardíaca congestiva e insuficiencia renal aguda.<sup>48</sup>

### Preeclampsia superpuesta

La preeclampsia superpuesta se diagnostica cuando una mujer con hipertensión arterial crónica comienza con proteinuria después de la semana 20 de gestación. El resultado materno y perinatal empeora con el surgimiento de *de novo* de la preeclampsia.

### Fisiopatología

La preeclampsia es un trastorno multisistémico, único del embarazo humano. Los investigadores han propuesto factores genéticos, inmunológicos, endocrinos, nutricionales e inflamatorios como causa de la preeclampsia. Luego de profundos estudios sobre el tema no se han identificado las causas definitivas del trastorno.<sup>12,31,32,46,48,56</sup> La preeclampsia origina la alteración funcional de varios sistemas orgánicos, como el sistema nervioso central y los sistemas hemático, hepático, renal y cardiovascular. La gravedad depende de factores obstétricos y médicos.

### Placentación anormal

**Vellosidades placentarias.** Los trofoblastos son células únicas derivadas de la capa celular externa del blastocisto, que media la implantación y la placentación. Dependiendo de su función posterior en la formación placentaria, los citotrofoblastos indiferenciados pueden transformarse en trofoblastos vellosos y extravelosos para formar las vellosidades placentarias flotantes y de anclaje. Las vellosidades flotantes, que representan la vasta mayoría del corion vellosos, están bañadas por la sangre materna y realizan primariamente el intercambio de gases y nutrientes para el embrión en desarrollo. Durante la placentación temprana, las células del citotrofoblasto en las vellosidades flotantes proliferan y se diferencian por fusión para formar el sinciotrofoblasto multinucleado. Las vellosidades de anclaje consisten en varias capas de columnas de células del trofoblasto extraveloso insertadas en la decidua, la cual físicamente conecta la placenta con la pared uterina. Adicionalmente, estas vellosidades nutren al trofoblasto extraveloso.<sup>20,48,59</sup>

**Arterias espiraladas.** Son las futuras arterias uteroplacentarias en el embarazo y surgen de las arterias radiales del tercio interno del miometrio. Junto con estas arterias principales aparecen pequeñas arterias basales desde las radiales, que nutren la capa basal del endometrio. La capa media de las arterias espiraladas está más desrollada dentro del miometrio y se va adelgazando cuan-

do éstas cruzan la unión miometrio-decidual y surgen a la superficie del endometrio.<sup>20,59</sup>

**Arterias uteroplacentarias.** Las células del trofoblasto extraveloso que migran desde las vellosidades de anclaje invaden la pared uterina hasta el primer tercio del miometrio y sus arterias espiraladas asociadas. La invasión trofoblástica se lleva a cabo a través de vías intersticiales e intravasculares. Las células del trofoblasto finalmente se originan en los bordes que proliferan de las vellosidades de anclaje, y se asume que los extremos distales de las arterias espiraladas son fácilmente penetrados por el trofoblasto "intersticial" que entonces se convierte en "intravascular" y comienza la migración retrógrada a través de la luz vascular. Los cambios vasculares están restringidos a las arterias espiraladas, mientras que las venas deciduales no están involucradas en este proceso. Mientras las células trofoblásticas intersticiales se fusionan en células gigantes multinucleadas al final de su migración, el trofoblasto intravascular permanece mononuclear y está incluido en un material "fibrinoide" acidófilo y amorfo. Se describe que la invasión trofoblástica intravascular se produce en dos fases; la primera, dentro de los segmentos deciduales de las arterias espiraladas durante el primer trimestre, y la segunda, dentro de los segmentos miometriales del tercio interno del miometrio, hasta el final de la primera mitad de la gestación. Los cambios específicos del embarazo incluyen: 1) el aparente reemplazo del endotelio y de las células del músculo liso de la media por el trofoblasto invasivo, 2) la pérdida de la elasticidad, 3) la dilatación de túbulos amplios y no contráctiles, 4) la pérdida del control vasomotor. Existe el consenso general de que el remodelado de las arterias espiraladas reduce la resistencia del flujo sanguíneo materno e incrementa la perfusión uteroplacentaria a fin de satisfacer los requerimientos del feto. Aunque la pérdida de la contractilidad y del control vasomotor materno garantiza el aporte sanguíneo de la madre hacia la placenta, esta adaptación se logra sin tener en cuenta la regulación de la distribución sanguínea en el organismo materno.<sup>20,59</sup>

**Invasión trofoblástica inadecuada.** Se acepta que la preeclampsia está asociada con una alteración generalizada de la invasión trofoblástica, esto es que tanto la invasión trofoblástica intersticial como la intravascular están reducidas.<sup>20,59</sup>

La preeclampsia es una enfermedad que evoluciona en dos estadios. El primer estadio involucra la disfunción relativa de la invasión trofoblástica, que implica el deficiente aporte sanguíneo a la placenta y su consiguiente exposición al estrés oxidativo. La invasión trofoblástica inadecuada puede ser el resultado de la disminución de la expresión del antígeno leucocitario humano G (HLA G), que produce una interacción anormal con las células *natural killer* de la decidua, las cuales se cree que tienen una función principal en este proceso a través de la producción de citoquinas inmunorreguladoras y de factores angiogénicos. El segundo estadio es el síndrome materno, que se caracteriza por una respuesta inflamatoria sistémica generalizada que involucra tanto los leucocitos como el endotelio. Se estima que el estímulo inflamatorio proviene de la placenta. En la preeclampsia, el estrés oxidativo placentario produce un aumento de la liberación de restos del sinciotrofoblasto, tanto necróticos como apoptóticos, en la circulación materna. Existe evidencia de que estos restos del trofoblasto interactúan con los leucocitos maternos y las células endoteliales estimulando la liberación de citoquinas proinflamatorias, las cuales desencadenan la enfermedad materna.<sup>45</sup>



### Reacción inflamatoria anormal

Tradicionalmente, el sistema inmune ha sido dividido en un componente innato y otro adaptativo. El sistema inmune innato incluye un componente celular (monocitos, granulocitos y células dendríticas) y un componente humoral (principalmente, los factores del complemento). Su accionar provee un sistema de respuesta rápida e inespecífica que tiene una función importante en la determinación y el control del tipo de respuesta inmune adaptativa. El sistema inmune adaptativo está compuesto por linfocitos T y B, que se activan a través del reconocimiento antigénico y de la expansión clonal, generando una respuesta inmune antigénica específica. Los linfocitos T *helper* tipo 1 (Th1) CD4+ producen citoquinas del tipo Th1, tales como IL-2, IFN-gamma, y FNT-alfa, que mantienen la activación de las células *natural killer* y de los macrófagos y generan linfocitos T citotóxicos; mientras que los linfocitos T *helper* tipo 2 (Th2) CD4+ sintetizan citoquinas del tipo Th2, como IL-4, IL-5, e IL-13, que inducen la activación de los linfocitos B y la producción de anticuerpos. El embarazo normal dirige al sistema inmune hacia respuestas del tipo Th2 y suprime la inmunidad del tipo Th1. La mujer con preeclampsia muestra una respuesta inflamatoria exagerada, caracterizada por una producción aberrante de citoquinas en la peligrosa dirección de la inmunidad del tipo Th1. El origen de los niveles incrementados de citoquinas proinflamatorias en la circulación de las mujeres que presentan preeclampsia no se conoce en su totalidad. Se ignora si la fuente principal de las citoquinas proinflamatorias es la placenta o los leucocitos circulantes activados.<sup>14,55</sup>

En síntesis, la preeclampsia se caracteriza por una disfunción endotelial generalizada originada en una respuesta inmune materna inapropiada contra el feto semialogénico. Se ha sugerido que el sistema inmune adaptativo tiene una función clave en la etiología de la preeclampsia al producir una reacción inflamatoria del tipo Th1.<sup>55</sup>

### Disfunción endotelial

La preeclampsia se acompaña de una respuesta inflamatoria exagerada y de una activación endotelial inapropiada.<sup>40</sup> La disfunción endotelial, como parte de la respuesta inflamatoria materna sistémica, es el rasgo distintivo de la preeclampsia e involucra la circulación central y placentaria. Se desconoce si la disfunción endotelial es primaria o si es una manifestación secundaria de la enfermedad.<sup>49</sup>

La placenta y las membranas fetales pueden tener una función en el surgimiento de la preeclampsia debido a la rápida resolución de la enfermedad luego del parto. La isquemia uteroplacentaria es un mecanismo fisiopatológico final común que se ha asociado con la aparición de la preeclampsia. La hipoxia placentaria, consecuencia de una defectuosa placentación en un período gestacional temprano, amplifica la liberación del estímulo inflamatorio en la circulación materna.<sup>15</sup> Los mediadores bioquímicos que ingresan en la circulación materna causan disfunción endotelial extensa, constricción arteriolar generalizada y vasoespasmo.<sup>12</sup> En la preeclampsia, el vasoespasmo produce la perfusión inadecuada y, virtualmente, la isquemia de todos los sistemas orgánicos.<sup>42</sup> La perfusión tisular también se encuentra disminuida debido a la hemoconcentración vascular y a la acumulación de líquido en el tercer espacio. La activación de la cascada de la coagulación y la formación de microtrombos resultante también causa una mayor reducción del flujo sanguíneo en todos los órganos.

Varias anomalías de los parámetros de laboratorio, compatibles con la función endotelial anormal, se han observado en las mujeres con preeclampsia, como el descenso de los niveles de prostaciclina (con un aumento de la proporción de tromboxano respecto de la prostaciclina) y el incremento de los niveles de endotelina 1. El aumento de la respuesta presora a la angiotensina II (en contraste con la refractariedad a esta sustancia observada en el embarazo normal) también es una característica de la preeclampsia.<sup>49</sup>

### Factores inmunológicos y genéticos

Los hallazgos epidemiológicos y de los modelos experimentales con animales sugieren que el sistema inmune cumple una función en la fisiopatología de la preeclampsia. Por ejemplo, este trastorno es más frecuente en primigestas. Se produce cierta protección adaptativa en los embarazos subsiguientes a la misma paternidad, mientras que el riesgo retorna a sus niveles basales con el primer embarazo de una nueva pareja. Existe una mayor incidencia de preeclampsia en los embarazos obtenidos por donación de ovocitos, donde el producto de la concepción es totalmente extraño para la madre. La preeclampsia también es más común en los embarazos con hiperplacentación (p. ej.: embarazos múltiples o embarazo molar). Estas observaciones implican que la placenta es un agente antigénico.<sup>14</sup> Aunque el feto es un semi-injerto para el huésped materno, las células inmunocompetentes de la madre no tienen contacto directo con el feto. Estas células contactan con el trofoblasto, que carece de los antígenos de clase I y de clase II del complejo principal de histocompatibilidad, y con el trofoblasto extravascular, que sólo expresa HLA-C, HLA-G y HLA-E.

La función precisa de los factores genéticos en el surgimiento de la preeclampsia no es del todo conocida, y no se identificó un gen específico que contribuya a su aparición. Sin embargo, la predisposición familiar para la preeclampsia sugiere un componente genético. El patrón hereditario de la enfermedad se describe como mendeliano (autosómico recesivo y autosómico dominante con penetrancia incompleta), poligénico/multifactorial y mitocondrial.<sup>9,33,36,37</sup>

### Identificación de factores circulantes

Hay una búsqueda activa de factores circulantes que causen o contribuyan a la producción de la disfunción endotelial.<sup>32</sup> Un descubrimiento clave en este campo fue el hallazgo de que los signos principales, como la hipertensión y la proteinuria, se deben al exceso en la circu-

**Tabla 2.** Criterios de preeclampsia grave.

Presión arterial sistólica igual o mayor de 160 mm Hg o presión arterial diastólica igual o mayor de 110 mm Hg, en dos tomas separadas por 6 horas, mientras la paciente permanece en reposo.
Proteinuria de 24 horas igual o mayor de 5 g o igual o mayor de 3+ en dos muestras de orina tomadas al azar y separadas por 4 horas. Oliguria menor de 500 ml en 24 horas. Importante edema facial, de las manos o de los pies de comienzo súbito.
Cefalea intensa y persistente. Visión borrosa, diplopía, o manchas flotantes. Hiperreflexia, con reflejos tendinosos rápidos y enérgicos
Edema pulmonar o cianosis
Dolor epigástrico o del hipocondrio derecho de reciente comienzo y persistente. Enzimas hepáticas elevadas (alanina aminotransferasa, aspartato aminotransferasa, o ambas). Vómitos
Trombocitopenia (< 100 000/ mm <sup>3</sup> ) Evidencia de anemia hemolítica microangiopática
Retraso del crecimiento intrauterino
Sufrimiento fetal

lación de la tirosina quinasa-1 similar a fms soluble (sFlt-1, también llamada sVEGFR-1). sFlt-1 es una proteína endógena antiangiogénica producida por la placenta, que actúa neutralizando las proteínas proangiogénicas: factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) y factor de crecimiento placentario (PIGF). En las pacientes con preeclampsia, el incremento de sFlt-1 está asociado con la disminución de VEGF libre y de PIGF en el suero. En los últimos años, se encontró que la endoglina soluble, otra proteína antiangiogénica circulante, actúa sinérgicamente con sFlt-1 y contribuye a la patogénesis de la preeclampsia. Las alteraciones en estas proteínas angiogénicas circulantes no sólo están presentes cuando la preeclampsia se manifiesta clínicamente, sino que también anteceden en varias semanas a los síntomas clínicos. Una revisión sistemática de la literatura de los últimos años, llevada a cabo para evaluar si el incremento de sFlt-1 o la disminución de PIGF en el suero predice con certeza el comienzo de la preeclampsia, concluyó que tanto el aumento de sFlt-1 como el descenso de PIGF en el tercer trimestre están asociados con la preeclampsia pero que, en la actualidad, los datos son insuficientes para recomendarlos como pruebas de detección sistemática.<sup>59</sup>

### Eclampsia

Los mecanismos involucrados en la producción de convulsiones o coma en las pacientes con eclampsia incluyen microtrombos plaquetarios, edema cerebral, focos de isquemia y hemorragia o hipoxia debida al vasoespasmo localizado. Sin embargo, ninguno de estos mecanismos ha sido probado con certeza.<sup>43</sup> Los hallazgos patológicos cerebrales incluyen necrosis fibrinoide y trombosis de las arteriolas, microinfartos y hemorragias petequiales. Se ha propuesto que la isquemia cerebral relacionada con la encefalopatía hipertensiva causa el inicio de las convulsiones de la eclampsia<sup>4</sup>. Esta última explicación no concuerda con las observaciones clínicas que describen la presentación de accesos convulsivos solamente con hipertensión leve o moderada. No obstante, la vasoconstricción en la eclampsia puede ser selectiva; los resultados de estudios que utilizaron técnicas de ecodoppler sugieren que el vasoespasmo cerebral grave puede producirse aun cuando la vasoconstricción periférica es menos evidente.<sup>5,7,34</sup>

### Síndrome HELLP

Es una manifestación específica de disfunción endotelial que tiene lugar durante el embarazo. Se desconoce por qué algunas mujeres con preeclampsia presentan el síndrome HELLP y otras no.<sup>52</sup> El proceso fisiopatológico subyacente al síndrome HELLP parece ser el daño microvascular con daño endotelial e hipoperfusión de los órganos. La anemia hemolítica microangiopática se produce como resultado del pasaje de los glóbulos rojos a través de los pequeños vasos sanguíneos con daño de la íntima y depósito de fibrina, que produce la aparición en el frotis de sangre periférica, de células triangulares, células crenadas, equinocitos y esferocitos.<sup>3,8</sup>

La importante activación plaquetaria puede resultar en trombocitopenia, definida como un recuento de plaquetas < 100 000 cél/μl. La trombocitopenia grave (< 50 000 cél/μl) produce trastornos de la coagulación. La perturbación de los mecanismos de la coagulación inducida por la anemia trombótica microangiopática puede, en algunos casos, producir coagulación intravascular diseminada (CID). Sin embargo, la CID es un trastorno diferente.<sup>8,52</sup>

Tanto las lesiones parenquimatosas periportales como las lesiones hepáticas focales con depósitos de fibrina extensas son anomalías histopatológicas del síndrome HELLP.<sup>1</sup> Como resultado, las enzimas hepáticas aspartato aminotransferasa (AST) y alanina aminotransferasa (ALT) están aumentadas, aunque los cambios en sus concentraciones plasmáticas también pueden reflejar el daño extrahepático (particularmente eritrocitario), más que la lesión hepática.<sup>30</sup>

La enzima glutatión S-transferasa alfa (GSTA) se encuentra en concentraciones elevadas en el hígado humano. El incremento de la concentración de GSTA-1, la isoforma más abundante de GSTA, es un marcador muy sensible de lesión de la célula hepática. Las determinaciones plasmáticas de GSTA-1 proveen un indicador de daño hepático agudo de mayor sensibilidad en la preeclampsia y el síndrome HELLP, en comparación con la medición de la actividad de las aminotransferasas y, además, permiten la detección temprana de estos síndromes.<sup>21</sup> La afección hepática grave en el síndrome HELLP puede, en ocasiones, producir una hemorragia subcapsular hepática espontánea o aun evolucionar hacia la ruptura hepática, que es una condición clínica potencialmente mortal.<sup>8,58</sup>

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2009  
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. Aarnoudse JG, Houthoff HJ, Weits J, et al. A syndrome of liver damage and intravascular coagulation in the last trimester of normotensive pregnancy. A clinical and histopathological study. *Br J Obstet Gynaecol* 93:145-55, 1986.
2. ACOG Committee on Obstetric Practice. ACOG practice bulletin. Diagnosis and management of preeclampsia and eclampsia. Number 33, January 2002. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Int J Gynaecol Obstet* 77:67-75, 2002.
3. Barton JR, Sibai BM. Diagnosis and management of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets syndrome. *Clin Perinatol* 31:807-33, 2004.
4. Belfort MA. Effect of magnesium sulfate on maternal brain blood flow in preeclampsia: a

- randomized, placebo-controlled study. *Am J Obstet Gynecol* 167:661-6, 1992.
5. Belfort MA, Saade GR, Grunewald C, Dildy GA, Abedejos P, Herd JA, Nisell H. Association of cerebral perfusion pressure with headache in women with pre-eclampsia. *Br J Obstet Gynaecol* 106:814-21, 1999.
6. Brown MA, Hague WM, Higgins J, Lowe S, McCowan L, Oats J, Peek MJ, Rowan JA, Walters BN; Australasian Society of the Study of Hypertension in Pregnancy. The detection, investigation and management of hypertension in pregnancy: full consensus statement. *Aust NZJ Obstet Gynaecol* 40:139-55, 2000.
7. Cetin A. Eclampsia. In Mohler III ER, Townsend RR. *Advanced therapy in hypertension and vascular*

- disease. Ontario: B. C. Decker Inc. pp. 407-415, 2006.
8. Cetin A. Hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets (HELLP). In Mohler III ER, Townsend RR. *Advanced therapy in hypertension and vascular disease*. Ontario: B. C. Decker Inc. pp. 416-420, 2006.
9. Cetin M, Pinarbasi E, Percin FE, Akgun E, Percin S, Pinarbasi H, Gurlek F, Cetin A. No association of polymorphisms in the glutathione S-transferase genes with pre-eclampsia, eclampsia and HELLP syndrome in a Turkish population. *J Obstet Gynaecol Res* 31:236-41, 2005.
10. Chassoux F, Meary E, Oswald AM, Koziak M, Devaux B, Meder JF, Mas JL. Eclampsia in the late postpartum. Contribution of x-ray computed tomography and magnetic resonance imaging. *Rev Neurol (Paris)* 148:221-4, 1992.

# Bases nutritivas para el cultivo de los microorganismos: parte 2 - Principales indicadores de la calidad

## *Nutritive bases for the culture of microorganisms: Part 2 - Main quality characteristics*



Raisa Zhurbenko, Columnista Experta de SIIC  
Jefe del Departamento de Investigaciones de Medios de Cultivo,  
Centro Nacional de Biopreparados, La Habana, Cuba

Claudio Rodríguez Martínez, Doctor en Ciencias Técnicas, Centro Nacional  
de Biopreparados, La Habana, Cuba

### Abstract

*Nutritive bases for microbial growth, as nutrient sources, should comply with a group of essential characteristics, especially as sources of nitrogenous compounds derived from proteins, such as aminoacids, peptides and polypeptides, as well as sources of vitamins and carbohydrates. Other group of characteristics includes physico-chemical parameters such as pH, apparent density, organoleptic (color) and technological (yield) properties. Biological and sanitary characteristics are fundamental for their functionality in culture media, among them, the biological reactivity that includes indole, acethylmethylcarbinol and hydrogen sulphide production and the presence of fermentable carbohydrates, microbial limit and the growth promotion of specific microorganisms.*

**Key words:** nutritive bases, peptones, extracts, hydrolysates, hydrolysis



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

### Resumen

Las bases nutritivas empleadas para el cultivo microbiano deben reunir una serie de características esenciales como aportantes de nutrientes, en especial, de componentes nitrogenados de origen proteico, tales como aminoácidos, péptidos y polipéptidos; macroelementos y microelementos, así como vitaminas y carbohidratos. Otro grupo de indicadores comprende características fisicoquímicas como pH, densidad aparente, propiedades organolépticas (color) y tecnológicas (rendimiento). Los índices biológicos y sanitarios son fundamentales para su funcionalidad en los medios, entre ellos, la reactividad biológica, que incluye la producción de indol, acetilmetilcarbinol y gas sulfhídrico y presencia de carbohidratos fermentables; el límite microbiano y la promoción del crecimiento de microorganismos específicos.

**Palabras clave:** bases nutritivas, peptonas, extractos, hidrolizados, hidrólisis

Las bases nutritivas empleadas para el cultivo microbiano deben reunir una serie de características esenciales como aportantes de nutrientes, en especial de componentes nitrogenados de origen proteico, tales como aminoácidos, péptidos y polipéptidos, macroelementos y microelementos, así como vitaminas y carbohidratos. Otro grupo de indicadores comprende características fisicoquímicas como pH, densidad aparente, propiedades organolépticas (color) y tecnológicas (rendimiento). Los índices biológicos y sanitarios son fundamentales para su funcionalidad en los medios, entre ellos, la reactividad biológica, que incluye la producción de indol, acetilmetilcarbinol y gas sulfhídrico y la presencia de carbohidratos fermentables; el límite microbiano y la promoción del crecimiento de microorganismos específicos.<sup>1-3</sup>

### Análisis fisicoquímico de los hidrolizados de proteínas

El análisis químico de los hidrolizados proteicos es complejo debido a que éstos son productos químicamente indefinidos.

#### Pérdida por desecación

Los componentes que fundamentalmente aportan sólidos al producto son las sustancias nitrogenadas,

carbohidratos, sales y otros compuestos de origen orgánico. El resto corresponde a la humedad. El límite de este indicador se encuentra normalmente en valores iguales o inferiores al 8% (para el clima tropical),<sup>4</sup> aunque muchos fabricantes lo establecen como < 5%.<sup>5-7</sup> Ernster<sup>8</sup> obtuvo el hidrolizado de soja con un contenido de humedad de 2% a 8%. Otros, como Panreac,<sup>9</sup> informan valores de pérdida por desecación de hasta 10% para bases nutritivas tales como el hidrolizado enzimático de caseína, peptona de gelatina, proteosa peptona y triptosa. Mayores niveles de humedad conllevan a la pérdida de estabilidad y a la disminución de la vida útil del producto. El exceso de humedad favorece las interacciones químicas de los hidrolizados a altas temperaturas con la aparición de oscurecimiento en su color.

La Tabla 1 muestra la pérdida por desecación (PD) de diferentes peptonas, hidrolizados y extractos proteicos producidos por varias empresas a nivel internacional.<sup>5,7,9-22</sup>

#### Nitrógeno total

El conjunto de indicadores característicos del contenido de las distintas formas en que se puede encontrar el nitrógeno en las bases nutritivas es de mayor importancia en el diseño y evaluación de estos productos, ya que, precisamente, el objetivo fundamental de la mayoría de las bases es aportar este tipo de compuestos a los microorganismos.

Como se desprende de lo anterior, es importante conocer el contenido de nitrógeno total en los hidrolizados

Recepción: 29/11/2007 - Aprobación: 23/6/2008  
Primera edición, www.siiisalud.com: 3/7/2008

Enviar correspondencia a: Raisa Zhurbenko, Centro Nacional de Biopreparados, 32600, La Habana, Cuba  
raisa@biocen.cu

proteicos. Normalmente se determina por el método de Kjeldahl.<sup>3,23-24</sup> La estimación del contenido de nitrógeno total en los hidrolizados proteicos, comparada con su contenido en el sustrato, evidencia la eficiencia del proceso hidrolítico.<sup>6</sup> Para obtener el porcentaje de proteínas, péptidos o aminoácidos, se realiza el cálculo multiplicando el valor de nitrógeno total por el factor de conversión estándar 6.25. Sin embargo, este factor varía en función del sustrato proteico a hidrolizar. Así, por ejemplo, para leche, gluten y gelatina su valor es de 6.38, 5.7 y 5.55, respectivamente.<sup>25</sup> Jones<sup>25</sup> propuso el factor 5.71 y Morr<sup>26</sup> confirmó el valor 5.7 para las proteínas de soja, pero Rham<sup>27</sup> encontró más conveniente para las proteínas de soja el factor 6.25.

El contenido de nitrógeno total (Nt) en las bases nutritivas oscila entre un 5% y un 20% (Tabla 1).

### Nitrógeno amínico

El término «nitrógeno amínico» se asigna al nitrógeno de los grupos aminos libres de los aminoácidos, péptidos, polipéptidos y proteínas.<sup>28</sup> El conocimiento sobre la cantidad de nitrógeno amínico permite extraer conclusiones sobre la composición y la estructura de las moléculas de las proteínas y caracterizar los productos de la hidrólisis de dichas proteínas. El aumento del nitrógeno amínico permite evaluar la dinámica de los procesos hidrolíticos, así como estudiar la actividad de las enzimas proteolíticas.

La bibliografía científica brinda varios métodos para la determinación de nitrógeno amínico como un indicador de gran utilidad para el monitoreo de la marcha de los procesos de hidrólisis y establecimiento de la eficacia final de estos procesos.<sup>3</sup> Morris Quevedo y col.<sup>29</sup> describen la validación del método potenciométrico para la determinación de nitrógeno amínico en hidrolizados proteicos de microalga *Chlorella vulgaris*.

Los hidrolizados de proteínas se caracterizan por diferentes niveles de nitrógeno amínico (Na) (Tabla 1) como resultado de la aplicación de los procesos hidrolíticos a diferentes sustratos proteicos. Varios proveedores de los hidrolizados y extractos de naturaleza proteica informan

diferentes niveles de este indicador. Sus valores oscilan desde 0.6% para el extracto de malta<sup>20</sup> hasta el 7.6% para la peptona de carne.<sup>9</sup>

### Grado de hidrólisis

Según Bridson<sup>6</sup> el grado de hidrólisis (DH) se puede expresar como la relación entre el nitrógeno amínico resultante de la hidrólisis y el contenido de nitrógeno total de la proteína:  $DH (\%) = (Na \text{ del hidrolizado} - Na \text{ de la proteína}) \times 100 / Nt \text{ de la proteína}$ .

La relación entre el nitrógeno amínico y el nitrógeno total se emplea frecuentemente como indicador de la calidad de hidrolizados proteicos,<sup>3,30</sup> ya que indica relativamente el grado de hidrólisis alcanzado durante el proceso de obtención de los mismos. Dicha relación (Tabla 1) oscila entre 10% y 58% dependiendo de la naturaleza de la base nutritiva y de su proceso de obtención.

### Aminoácidos

Los aminoácidos juegan diferentes papeles en el metabolismo microbiano, pero se emplean, fundamentalmente, en la síntesis proteica. Las peptonas e hidrolizados proteicos se utilizan para el cultivo de microorganismos que requieren de altas concentraciones de uno o varios aminoácidos. Las propiedades químicas y fisicoquímicas de los hidrolizados proteicos se deben, en un alto grado, al contenido de aminoácidos. Es por eso que la determinación de la composición aminoacídica de estos productos reviste suma importancia. En la Tabla 2 se muestra la recopilación de la composición aminoacídica de varios productos comercializados por diferentes empresas en el ámbito internacional.<sup>5,7,10-12,15,18-20,22,31</sup>

Los aminoácidos son empleados como fuentes de nutrientes en medios de cultivo sintéticos. La L-cistina y la cisteína se incluyen en la composición de medios para la detección de microorganismos productores de gas sulfhídrico.<sup>32</sup>

### Cloruro de sodio

El contenido de cloruros, expresado como cloruro de sodio, depende en gran medida de la utilización de distin-

**Tabla 1.** Composición físico-química de los hidrolizados de proteínas.

Producto	PD %	Na %	Nt %	Na/Nt %	Cl %	Cenizas %	pH
Peptona bacteriológica	3.0-6.0	2.4-4.0	13.0-17.0	18-19	1.6-3.7	5.0-15.0	6.3-7.5
Peptona de carne	1.5-6.0	1.7-7.6	11.0-16.0	14-58	1.0-14.8	3.2-26.1	5.0-7.5
Peptona de corazón	4.0-6.0	2.8-4.8	9.8-12.3	-	1.2	10.0-13.0	6.8-7.2
Peptona de tejido animal	3.0	-	13.0	24	-	0.20	7.0
Peptona de sangre	4.0-6.0	4.5-5.3	12.5-13.8	-	-	10.0-13.0	4.8-6.0
Peptona péptica de carne e hígado	6.0	1.5-3.0	10.0-15.0	15-30	-	-	7.2-7.8
Peptona de caseína y carne	2.9-6.0	3.3-4.8	12.5-13.6	24-29	5.3-7.0	7.0-17.0	5.9-7.4
Peptona de caseína y otras proteínas animales	5.0	-	14.0	30	-	11.0-16.0	7.0-7.4
Peptona de subproductos de pollo	7.0	2.5-3.5	11.0	27	-	10.0	5.8-6.3
Hidrolizado enzimático de caseína	2.2-10.0	2.1-6.7	5.0-17.0	15-70	0.4-13.2	4.90-21.0	5.0-7.5
Digerido enzimático de tejido animal	-	4.1	12.8	32	2.0	9.4	-
Digerido péptico de tejido animal	5.0-6.0	2.8-5.0	10.0-13.0	35	0.87	8.2-18.0	3.5-7.5
Digerido de hígado	3.7-6.0	3.6-4.5	10.5-12.0	33	1.6	10.0-12.0	6.6-7.2
Peptona de soja	3.0-6.6	1.5-5.0	8.7-13.0	10-50	0.3-10.0	11.8-19.4	6.5-7.9
Peptona de gelatina	3.7-10.0	1.0-4.5	12.0-20.0	12-25	0.6-2.0	2.5-15.0	6.0-7.5
Extracto de corazón	2.8-3.1	2.3-3.2	12.5-13.1	17-26	6.5	9.8-15.0	7.0-7.4
Extracto de carne	2.0-7.0	1.0-4.0	10.0-12.4	21-33	5.3-8.0	10.0-20.0	6.6-7.4
Extracto de hígado	5.4	5.4	12.4	44	-	5.8	4.6
Extracto de levadura	3.0-7.0	3.0-5.7	8.5-11.0	50-52	0.15-10.0	9.0-17.0	5.5-7.5
Extracto de malta	2.5-6.0	0.6-4.0	1.0-10.0	35-55	0.1-10.0	1.2-15.0	4.5-7.5
Hidrolizado de gluten de maíz	8.4	-	8.1	31	-	5.1	6.0
Hidrolizado de lactoalbúmina	4.0-7.0	5.0-6.9	9.5-12.5	40-45	1.4-1.5	7.7-11.0	6.5-7.5
Leche peptonizada	3.6	1.8	5.3	34	1.6	7.9	6.5
Peptona especial	3.7-5.0	3.5-3.8	11.7-12.0	24-32	3.5	11.4-15.0	6.0-7.2
Peptona micológica	3.7-6.0	2.9-3.0	9.5-16.0	25-30	1.1-5.7	11.6-12.7	5.4-7.5
Proteosa peptona	3.9-10.0	2.5-3.9	10.0-18.0	20-32	6.0-8.0	11.0-21.10	6.0-7.5
Triptosa	3.5-10.0	3.0-7.5	5.0-15.0	25-38	1.4-5.7	6.6-15.0	6.5-7.5



Tabla 2. Contenido de aminoácidos totales en diferentes hidrolizados proteicos.

Producto	Aminoácido %								
	ALA	ARG	ASP	CYS	GLY	GLU	HIS	ILE	LEU
Digerido de hígado	3.40-4.20	2.89-3.40	5.50-5.85	0.34-0.80	3.83-6.40	9.80-10.38	1.50	2.11-2.30	5.20-5.96
Digerido enzimático de tejido animal	4.57	5.24	6.40	1.27	6.92	9.67	1.66	2.31	5.50
Digerido péptico de tejido animal	5.40-6.55	4.90-6.20	6.70-8.20	0.30-0.49	9.50-11.70	10.50-14.50	1.10-1.50	2.50-3.25	3.10-7.05
Extracto de carne	3.99-5.85	3.84-7.10	5.10-6.17	0.68-0.73	3.70-10.85	10.71-12.38	1.73	3.03-3.17	3.15-4.81
Extracto de corazón	5.05	5.90	7.49	1.01	4.53	12.20	2.22	3.95	6.40
Extracto de levadura	0.91-8.80	2.77-5.10	5.60-9.90	0.51-1.60	2.53-7.40	8.70-16.30	0.80-2.10	2.56-5.50	3.65-7.60
Hidrolizado de lactoalbúmina	3.40-4.47	1.50-3.70	7.55-9.80	1.60-2.41	1.60-2.10	4.10-13.20	1.90-4.50	4.90-5.40	7.30-11.30
Hidrolizado enzimático de caseína	1.50-3.12	0.4-5.55	4.0-7.31	0.20-2.12	1.20-1.99	13.32-19.30	2.00-2.60	1.78-5.00	4.22-8.01
Leche peptonizada	1.98	0.75	2.71	0.44	1.94	9.63	-	1.20	3.50
Peptona bacteriológica	3.92-6.70	4.58-5.60	5.86-6.60	0.84-1.66	7.71-13.90	9.93-12.50	1.40	1.02-3.81	3.65-4.60
Peptona de carne	4.00-9.60	1.10-6.75	4.80-7.93	0.27-1.26	4.40-23.04	7.90-11.55	0.77-2.24	1.49-3.30	3.31-6.00
Peptona de caseína y carne	3.47-6.31	3.96-5.00	5.52-6.20	0.30-0.79	3.89-12.10	9.10-16.38	1.40-2.55	2.70-3.75	4.10-5.55
Peptona de caseína y otras proteínas animales	5.60	5.50	4.90	0.70	11.30	10.60	1.00	1.90	3.70
Peptona de corazón	3.28	3.39-4.70	6.70-7.00	0.40-0.45	2.52-5.20	12.90-18.40	1.60-2.28	4.00-4.48	5.80-7.89
Peptona de gelatina	5.90-8.70	6.60-8.05	3.90-6.60	0.10-0.60	13.10-23.47	9.00-10.55	0.70-0.90	1.28-1.66	2.80-3.00
Peptona de sangre	7.30	1.80	8.80	-	4.50	7.90	4.80	1.30	9.70
Peptona de soja	1.80-2.80	3.50-4.64	5.30-7.90	0.50-1.84	1.60-2.83	9.00-14.71	1.10-3.80	1.80-2.60	2.85-4.31
Peptona de tejido animal	4.80	4.70	4.80	-	9.00	11.70	1.30	2.30	4.50
Peptona especial	5.54	3.95	6.40	0.33	2.28	14.99	-	3.11	4.88
Peptona micológica	5.12	4.85	6.03	0.81	4.88	11.41	-	2.33	5.81
Proteosa peptona	3.81-4.90	3.50-5.80	5.85-6.80	0.15-0.60	4.45-7.50	12.30-13.78	1.40	3.15-4.58	4.70-6.01
Triptosa	4.07-4.14	2.70-6.21	7.27-9.40	0.61	2.40-5.88	12.88-17.57	2.30	3.11-4.80	4.06-7.91

Producto	Aminoácido %								
	LYS	MET	PHE	PRO	SER	THR	TRP	TYR	VAL
Digerido de hígado	4.30-6.02	0.95-1.50	2.45-3.10	2.38-4.90	0.83-3.50	1.42-3.10	0.90-1.02	1.70-2.54	3.05-4.20
Digerido enzimático de tejido animal	5.02	1.30	2.65	5.26	2.98	2.68	0.56	1.11	3.74
Digerido péptico de tejido animal	4.10-4.80	0.96-1.40	2.70-4.05	7.05-7.55	2.60-3.30	2.70-2.85	0.30-0.56	1.90-2.30	3.70-4.70
Extracto de carne	4.78-5.25	1.99-2.61	2.34-2.91	4.48-7.79	1.87-3.08	2.54-3.24	0.34-0.70	0.66-1.67	3.06-3.91
Extracto de corazón	6.81	2.39	3.07	3.89	3.66	3.89	0.72	2.30	4.19
Extracto de levadura	4.10-8.00	0.80-2.00	2.10-3.78	0.88-4.80	2.60-4.60	2.30-4.30	0.59-1.30	0.80-4.95	1.00-5.90
Hidrolizado de lactoalbúmina	6.30-10.00	1.80-3.10	2.40-4.40	3.70-12.10	1.09-5.60	3.80-5.00	1.10-2.74	0.60-3.30	3.00-5.90
Hidrolizado enzimático de caseína	3.00-7.17	1.50-3.00	1.00-4.60	5.00-11.50	0.99-5.10	1.42-4.00	0.10-2.00	1.00-4.35	4.00-6.04
Leche peptonizada	2.62	0.93	1.78	4.01	1.53	1.37	0.53	1.21	2.89
Peptona bacteriológica	4.04-5.30	1.27-1.58	2.60-2.69	5.83-11.70	1.76-4.10	1.25-2.30	0.30-0.89	0.33-0.70	3.33-3.85
Peptona de carne	3.00-5.90	1.30-2.08	2.30-3.30	3.60-12.84	1.24-3.03	0.30-3.50	0.07-0.70	0.61-2.70	2.70-4.60
Peptona de caseína y carne	5.10-6.93	1.40-2.88	2.10-3.75	7.84-10.84	3.01-4.47	1.84-3.49	0.60-1.00		3.30-5.12
Peptona de caseína y otras proteínas animales	3.80	1.20	2.20	10.00	3.10	0.20	-	0.60-1.31	2.70
Peptona de corazón	5.20-7.02	1.80-2.38	3.20-3.96	4.90-8.48	4.36	3.00-3.59	0.48-1.20	1.20-1.32	4.00-5.84
Peptona de gelatina	3.40-4.30	0.82-1.10	1.52-1.90	10.20-14.00	3.20-3.75	1.70-1.99	< 0.50	0.30-7.55	2.09-2.25
Peptona de sangre	7.80	0.90	5.00	2.90	3.70	3.00	0.80	0.30	7.00
Peptona de soja	2.80-3.80	0.60-1.78	2.00-3.60	2.20-3.40	0.67-5.05	1.68-2.51	0.23-0.64	1.20-2.20	1.90-3.65
Peptona de tejido animal	4.20	1.40	2.60	9.30	3.20	2.20	-	0.70	3.10
Peptona especial	5.59	2.07	3.36	7.11	1.30	2.02	1.35	1.84	3.89
Peptona micológica	5.90	1.68	2.53	4.82	1.07	2.38	0.41	2.51	3.75
Proteosa peptona	4.61-5.60	1.08-1.50	2.50-4.66	4.40-5.99	2.18-2.70	2.75-3.20	0.60-0.75	1.70-1.77	3.20-4.11
Triptosa	5.32-7.27	0.98-2.28	3.53-7.10	4.97-7.82	0.95-4.94	1.95-3.93	0.89-1.21	0.89-2.76	4.01-5.78

tas sustancias, como el ácido clorhídrico, para los ajustes de pH durante el proceso de obtención de los hidrolizados proteicos y del método de purificación de los hidrolizados. Olofsson y col.,<sup>33</sup> utilizaron para los ajustes de pH el hidróxido de sodio y el ácido fosfórico. Zubkova y col.<sup>34</sup> y Strashnenko y col.<sup>35</sup> recomendaron el uso de resinas de intercambio iónico con estos fines. Los hidrolizados ácidos, obtenidos por hidrólisis química o digestión péptica a pH 2.0 requieren considerables cantidades de HCl, elevando con ello el contenido de cloruro de sodio en el producto final hasta 30%-40%. Para el resto de las bases nutritivas (Tabla 1), normalmente, los valores del contenido de

cloruros (Cl), en forma de cloruro de sodio, se encuentran en el rango de 0.1%-13.2%.

Las bacterias, como otros organismos vivos, son afectadas por la concentración de las materias disueltas en el agua que las rodea, que origina una determinada presión osmótica.<sup>36</sup>

El cloruro de sodio a bajas concentraciones no inhibe muchas bacterias, quedando éstas inhibidas a altas concentraciones de esta sal, a excepción de los estafilococos.

### Macronutrientes y micronutrientes

Los componentes inorgánicos son esenciales en la composición de muchos de los medios de cultivo. De forma

Tabla 3. Contenido de minerales en diferentes hidrolizados proteicos.

Producto	K %	Ca total ppm	Ca libre ppm	Mg ppm	Fe ppm	Cu ppm	Pb ppm	Mn ppm	Sn ppm
Digerido de hígado	1.6	110	28	50	152	32	0.2	1.2	2.9
Digerido enzimático de tejido animal		500							
Extracto de carne	1.9	238-2 000	163	137-700	< 150	< 10	0.3	0.4	9.8
Extracto de corazón	-								
Extracto de levadura	3.4-7.0	351-2 000	58	315-2 500	< 2 000	< 10	0.7	1.3	3.0
Hidrolizado de lactoalbúmina	0.32-0.60	1 709-2 000	900	50-912	33-560	< 1	0.1	1.3	1.5
Hidrolizado enzimático de caseína	0.24-1.80	200-3 500	20-332	129-723	2-300	2-30	0.1-0.6	0.1-28.0	0.7-2.4
Leche peptonizada	2.0	11 000	3750	1196	49	3	0.3	1.9	4.0
Peptona bacteriológica	1.4-3.6	344-690	53-363	206-355	35-88	4-5	0.3-0.4	0.9-3.4	1.0-1.2
Peptona de carne	1.4-1.7	200-3 000	150	288-500	21-200	2	0.5	0.5	8.3
Peptona de caseína y carne	-								
Peptona de corazón	2.0	20		600	160				
Peptona de gelatina	0.04-0.06	trazas-2 000	250	10-94	3-60	4	0.1	2.2	0.7
Peptona de soja	3.30-3.99	500-1 000	75	1 238-2 000	4-200	5-50	0.3	1.0	1.1
Peptona especial	2	509	80	312	33	4	0.8	6.0	1.8
Peptona micológica	2.6	303	90	1 100	147	41	0.3	1.0	5.8
Proteosa peptona	1.4	339	35	186	33	5	< 0.1	0.5	2.2
Triptosa	1	300-517	90	188	31	2	0.5	3.1	6.0

Producto	Zn ppm	Co ppm	Na %	P <sub>2</sub> O <sub>5</sub> %	P %	S %	Metales pesados ppm	Nitritos
Digerido de hígado	127	0.2		1.8				
Digerido enzimático de tejido animal								
Extracto de carne	18	0.5		0.7-14.0				
Extracto de corazón								
Extracto de levadura	94	3.1		2.7-4.0	1.16			
Hidrolizado de lactoalbúmina	4.1	< 0.1		1.1	0.34	0.43		
Hidrolizado enzimático de caseína	2.3-28.0	0.1-1.0	2.2	0.28-1.9	0.65-5*	0.73	≤ 30**	Ausentes**
Leche peptonizada	42	< 0.1		1.8				
Peptona bacteriológica	9.2	0.1		0.8				
Peptona de carne	27	0.1	4.30	1.1-2.1	0.6	1.0		
Peptona de caseína y carne							< 30	
Peptona de corazón					0.63	1.00		
Peptona de gelatina	3.9	< 0.1	2.45	0.1	0.07	0.35		
Peptona de soja	12	0.2	1.96	0.32-3.00	0.38	0.3-1.0	< 30	
Peptona especial	38	0.7		1.6				
Peptona micológica	56	0.2		1.2				
Proteosa peptona	16	0.2		0.7				
Triptosa	33	0.3	1.85	1.2				

semicuantitativa se pueden agrupar de la siguiente manera: macroelementos, utilizados en g/l (Na, K, Cl, Ca, Mg, P, S, Fe) y microelementos, empleados en ig/l (Al, Ba, Co, Zn, Mn, Br, B, Cu, Co, Mo, V, Sr, Cr, Pb, entre otros).<sup>6,20</sup>

Debido a las muy bajas concentraciones en las que los minerales son añadidos al medio de cultivo, no siempre estos elementos están presentes en la formulación en forma de sales. En estos casos se asume que estos elementos son aportados por los demás ingredientes, tales como los hidrolizados, peptonas, extractos y el agar. El contenido de los minerales en las bases nutritivas varía dependiendo del método de obtención, el tipo de sustrato proteico y el agente hidrolizante empleado (Tabla 3).<sup>7,10,11,20,22,31</sup>

Los fosfatos juegan un papel primordial como *buffer* y también como fuentes de fósforo para el metabolismo microbiano (Tabla 3).<sup>6</sup>

### Otros indicadores de la composición química

En las bases nutritivas se determinan otros indicadores de menor impacto práctico que han sido descritos por dife-

rentes autores. Entre ellos se pueden mencionar el perfil de pesos moleculares<sup>37,38</sup> y el contenido de cenizas (Tabla 1).

### pH de las peptonas, hidrolizados y medios de cultivo

Los medios de cultivo deben tener determinada concentración de iones de hidrógeno, para la medición de la cual se utiliza el indicador de hidrógeno: el pH. Para la mayoría de los microorganismos patógenos el pH óptimo se encuentra en el rango de 7.2 a 7.4; excepto para el vibrio de cólera (8.0-8.6) y *Mycobacterium* (6.2-6.8).<sup>39</sup> La mayoría de las bases nutritivas se caracterizan por valores de pH entre 6.8 y 7.2, excepto las destinadas para el cultivo de hongos, como la peptona micológica y el extracto de malta, cuyos valores de pH son 5.4 y 5.6, respectivamente.<sup>6</sup> La Tabla 1 brinda una recopilación de los rangos de pH para diferentes bases nutritivas producidas por varias empresas en el mundo.

Para evitar que durante el crecimiento de los microorganismos los metabolitos ácidos o básicos cambien el pH del medio, la formulación debe poseer una capaci-

dad *buffer* determinada, o sea, contener sustancias capaces de neutralizar los cambios de pH provocados por la acumulación de los productos del metabolismo microbiano.

Van Slyke<sup>6</sup> definió la capacidad *buffer* como la efectividad de la solución de minimizar el cambio de pH como resultado de la adición de una cantidad estándar de ácido o base,  $\beta_1 = d_a/d_{pH}$  o  $\beta_2 = d_b/d_{pH}$ , donde  $d_a$  o  $d_b$  son los milimoles de ácido o base requeridos para cambiar el pH en una unidad  $d_{pH}$ .

### Densidad aparente del polvo

Entre los requisitos de calidad que evalúan los polvos como producto final, se encuentra la densidad aparente.

German<sup>40</sup> define el término «densidad aparente» como el peso de un volumen de polvo, expresado comúnmente en  $g/cm^3$  y determinado por un método específico. La densidad aparente refleja la masa total del producto correspondiente a una unidad de volumen ocupado por el material y varía con la distribución de tamaño de partículas y con la porosidad de éstas.<sup>41</sup>

Es importante tener en cuenta este elemento sobre todo para el diseño del envase y del equipamiento empleado en las operaciones de llenado y envase, ya que es uno de los indicadores fundamentales de las propiedades físicas de los productos.<sup>42,43</sup>

### Rendimiento del producto

El rendimiento del producto, expresado en porcentaje, se determina comúnmente en las bases nutritivas relacionando el contenido de sólidos totales en el producto final con el peso de sustrato proteico destinado al proceso hidrolítico.<sup>2</sup>

A modo de resumen es válido destacar que el conjunto de los ensayos fisicoquímicos reflejados en la presente revisión, unido a la evaluación microbiológica, permite garantizar una caracterización profunda de las bases nutritivas.

### Características organolépticas

El color es el parámetro organoléptico fundamental evaluado para las bases nutritivas deshidratadas y se determina por observación visual.<sup>2</sup>

### Evaluación microbiológica

La evaluación microbiológica de los hidrolizados de proteínas y de las demás bases nutritivas comprende la determinación de la reactividad biológica (producción de gas sulfhídrico, indol, acetilmetilcarbinol y presencia/ausencia de carbohidratos fermentables), la promoción del crecimiento de los gérmenes microbianos y el límite microbiano.<sup>6,44</sup>

Muchas de estas pruebas juegan un papel fundamental en la identificación de las especies microbianas por su metabolismo y por la presencia de determinadas enzimas.<sup>45-47</sup>

### Producción de gas sulfhídrico

El gas sulfhídrico es el producto de la degradación de los aminoácidos sulfurados, como la cistina, que es un aminoácido esencial que contiene azufre en su estructura, por los microorganismos (*Salmonella typhimurium*) de forma aerobia.<sup>46</sup>

### Producción de indol a partir del triptófano

El indol constituye uno de los productos del metabolismo de un aminoácido esencial, el triptófano, el cual es el único que tiene en su estructura de forma natural el anillo indol.<sup>46</sup> La producción de indol por determinados microorganismos (*Escherichia coli*) indica la presencia de este aminoácido. Con la acción de la enzima triptofanasa, las bacterias son capaces de degradar el triptófano, produciendo indol, ácido pirúvico y amoníaco. En este principio se basa la identificación bioquímica de las bacterias. El indol reacciona con el paradimetilaminobenzaldehído, presente en el reactivo de Kovac's, hasta producir un anillo rosado.

### Carbohidratos fermentables

En la práctica microbiológica el principio de fermentación de los hidratos de carbono, basado en los estudios sobre levaduras llevados a cabo por Pasteur hace más de 100 años, se utiliza para la identificación de los organismos capaces de acidificar el medio como resultado de la fermentación.<sup>46</sup>

### Acetilmetilcarbinol. Reacción de Voges-Proskauer

El ensayo de acetilmetilcarbinol o acetoína se utiliza para distinguir diferentes organismos coliformes. La prueba se basa en la conversión del acetilmetilcarbinol en diacetilo en presencia de KOH y del oxígeno atmosférico. Posteriormente, el diacetilo se convierte en un complejo de color rojo, catalizada esta conversión por el  $\alpha$ -naftol y la creatinina.<sup>46</sup>

Según Bridson,<sup>6</sup> los resultados de la evaluación biológica tienen prioridad sobre los de la evaluación química. Así, si resultan aceptables los ensayos químicos e inaceptables los biológicos, se rechaza el producto; aceptándose el hidrolizado en el caso inverso.

### Límite microbiano

Las bases nutritivas son productos microbiológicamente controlados, ya que es de suma importancia conocer los niveles estimados del número de microorganismos mesofílicos aerobios viables, mohos y levaduras.

El Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos de Cuba define el producto microbiológicamente controlado como aquel que puede contener microorganismos, dentro de ciertos límites previamente establecidos, que no afectan negativamente el desempeño del producto a través de la vida de estante esperada, cuando se almacena en condiciones recomendadas.<sup>48</sup>

Varias empresas productoras de bases nutritivas establecen los niveles de la contaminación microbiana permisibles para cada producto, según las condiciones reales de la producción (Tabla 4).<sup>5,7,15,16,22</sup>

Con el objetivo de garantizar un adecuado límite microbiano de las peptonas, en su proceso de obtención, se recomienda ejecutar un paso de tratamiento térmico, preferiblemente no prolongado, para evitar la aparición intensa de la reacción de Maillard, que da lugar a la aparición de los compuestos de color caramelo.<sup>49-52</sup>

### Densidad microbiana en el tiempo

Entre las características fundamentales de los hidrolizados y extractos proteicos se encuentra la eva-

Tabla 4. Límite microbiano de diferentes hidrolizados proteicos (grupos de microorganismos).

Producto	Empresa	Recuento total de aerobios UFC/g	Recuento total de bacterias UFC/g	Mohos y levaduras UFC/g	Coliformes	Organismos viables y esporas UFC/g
Digerido péptico de tejido animal	Orthana			< 5	Aus	< 5 000
Extracto de corazón	Scharlau	< 1 000	-	< 20	< 10	
Extracto de corazón A1	Organotechnie	< 10 000	-	Aus/10 g	Aus/0.1 g	
Extracto de hígado	Scharlau	< 1 000	-	< 20	< 10	
Extracto de levadura	Scharlau	< 1 000	-	< 20	< 50	
Extracto de levadura	Organotechnie	< 1 000	-	< 100	Aus/0.1 g	
Extracto de levadura (Alto grado)	Mast Diagnostics		-			
Extracto de levadura (Bajo grado)	Mast Diagnostics	< 100	-		< 10 UFC/g	
Extracto de carne	Scharlau	< 50	-	< 20	< 10	
Extracto de carne M1	Organotechnie	< 10 000	-	Aus/10 g	Aus/0.1 g	
Extracto de carne	Mast Diagnostics		5 000	< 100		
Hidrolizado enzimático de caseína	Scharlau	< 1 000	-	< 20	< 10	
Peptona de caseína N1	Organotechnie	< 10 000	-	Aus/10 g	Aus/0.1 g	
Peptona de caseína ET1	Organotechnie	< 10 000	-	Aus/10 g	Aus/0.1 g	
Peptona de caseína PLUS	Organotechnie	< 10 000	-	Aus/10 g	Aus/0.1 g	
Triptona	Mast Diagnostics		5 000	< 100		
Peptona de gelatina	Scharlau	< 1 000	-	< 20	< 10	
Peptona de carne	Scharlau	< 1 000	-	< 20	< 10	
Peptona de carne N1	Organotechnie	< 10 000	-	Aus/10 g	Aus/0.1 g	
Peptona de carne N2	Organotechnie	< 10 000	-	Aus/10 g	Aus/0.1 g	
Peptona de carne S1	Organotechnie	< 10 000	-	Aus/10 g	Aus/0.1 g	
Peptona de carne S2	Organotechnie	< 10 000	-	Aus/10 g		
Peptona de soja	Scharlau	< 1 000	-	< 20	< 10	
Peptona de soja A1	Organotechnie	< 10 000	-	Aus/10 g	Aus/0.1 g	
Peptona de soja A2	Organotechnie	< 10 000	-	Aus/10 g	Aus/0.1 g	
Peptona de soja A3	Organotechnie	< 10 000	-	Aus/10 g	Aus/0.1 g	
Peptona de caseína y carne E1	Organotechnie	< 10 000	-	Aus/10 g	Aus/0.1 g	
Peptona de caseína y carne E2	Organotechnie	< 10 000	-	Aus/10 g	Aus/0.1 g	
Proteosa peptona	Scharlau	< 1 000	-	< 20	< 10	
Triptosa	Scharlau	< 1 000	-	< 20	< 10	

Producto	Empresa	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Salmonella</i>	<i>Escherichia coli</i>	<i>Listeria monocytogenes</i>	Esporas de <i>Clostridium</i> reductoras de sulfito	<i>Clostridium</i>
Extracto de corazón	Scharlau	Aus/10 g	-	Aus/25 g	Aus/10 g			
Extracto de corazón A1	Organotechnie	Aus/10 g	Aus/10 g	Aus/10 g	Aus/10 g			
Extracto de hígado	Scharlau	Aus/10 g	-	Aus/25 g	Aus/10 g			
Extracto de levadura	Scharlau	Aus/10 g	-	Aus/25 g	Aus/10 g		< 10	
Extracto de levadura	Organotechnie	Aus/10 g	Aus/10 g	Aus/10 g	Aus/10 g			
Extracto de levadura (Alto grado)	Mast Diagnostics			Aus	Aus			
Extracto de levadura (Bajo grado)	Mast Diagnostics			Aus	< 1 UFC/g			< 10 UFC/g
Extracto de carne	Scharlau	Aus/10 g	-	Aus/25 g	Aus/10 g			
Extracto de carne M1	Organotechnie	Aus/10 g	Aus/10 g	Aus/10 g	Aus/10 g	Aus/25 g		
Extracto de carne	Mast Diagnostics			Aus	Aus			
Hidrolizado enzimático de caseína	Scharlau	Aus/10 g	-	Aus/25 g	Aus/10 g			
Peptona de caseína N1	Organotechnie	Aus/10 g	Aus/10 g	Aus/10 g	Aus/10 g	Aus/25 g		
Peptona de caseína ET1	Organotechnie	Aus/10 g	Aus/10 g	Aus/10 g	Aus/10 g			
Peptona de caseína PLUS	Organotechnie	Aus/10 g	Aus/10 g	Aus/10 g	Aus/10 g	Aus/25 g		
Triptona	Mast Diagnostics			Aus	Aus			
Peptona de gelatina	Scharlau	Aus/10 g	-	Aus/25 g	Aus/10 g			
Peptona de carne	Scharlau	Aus/10 g	-	Aus/25 g	Aus/10 g			
Peptona de carne N1 y S1	Organotechnie	Aus/10 g	Aus/10 g	Aus/10 g	Aus/10 g			
Peptona de carne N2 y S2	Organotechnie	Aus/10 g	Aus/10 g	Aus/10 g	Aus/10 g	Aus/25 g		
Peptona de soja	Scharlau	Aus/10 g	-	Aus/25 g	Aus/10 g			
Peptona de soja A1, A2 y A3	Organotechnie	Aus/10 g	Aus/10 g	Aus/10 g	Aus/10 g			
Peptona de caseína y carne E1 y E2	Organotechnie	Aus/10 g	Aus/10 g	Aus/10 g	Aus/10 g			
Proteosa peptona	Scharlau	Aus/10 g	-	Aus/25 g	Aus/10 g			
Triptosa	Scharlau	Aus/10 g	-	Aus/25 g	Aus/10 g			

Aus: ausentes.

luación de su desempeño ante diferentes microorganismos. El crecimiento de los organismos unicelulares conlleva al aumento ordenado de todos sus componentes, produciendo la multiplicación celular que, a su vez, conduce a un aumento en el número de individuos, dando lugar a una población o a un cultivo.<sup>53</sup> Este proceso se puede representar a través de la curva de crecimiento microbiano, que consta de cuatro fases: lag, exponencial, máxima estacionaria y de declinación.

Unas de las técnicas más sensibles y rápidas para la determinación de la masa celular se basa en la capacidad de las células microbianas de absorber la luz que incide sobre ellas. La cantidad de la luz absorbida es proporcional a la concentración de las células presentes (a bajos niveles de absorbancia), debido al tamaño constante de las células microbianas en las poblaciones. A causa de ello, el caldo de cultivo adquiere una ligera opalescencia o turbidez en las concentraciones bacterianas de  $10^7$ . El posterior incre-



mento de la concentración de células microbianas provoca una mayor turbiedad y, por consiguiente, una menor cantidad de la luz es transmitida a través del medio. Jenkins<sup>54</sup> define la absorbancia como el logaritmo del cociente entre la intensidad de la luz incidente y la intensidad de la luz transmitida.

Las bases nutritivas a emplear en cada medio deben ser seleccionadas teniendo en cuenta numerosos factores como el microorganismo a cultivar, la flora acompañante, el propósito del medio. Los indicadores microbiológicos son los que finalmente definen la posibilidad de emplear las bases nutritivas en los medios específicos.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2009  
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

- Atlas RM. Handbook of microbiological media. In: Parks LC, editor. Introduction. Boca Raton Florida: CRC Press 1-10, 1993.
- Zhurbenko R. Metodología para el aprovechamiento de los subproductos de la industria alimenticia y otras proteínas en la evaluación de la calidad sanitaria de los alimentos (Tesis doctoral). Ciudad de La Habana: Universidad de La Habana, 125 págs., 2005.
- Guadix A, Guadix EM, Páez-Dueñas MP, González-Tello P, Camacho F. Procesos tecnológicos y métodos de control en la hidrólisis de proteínas. *Ars Pharmaceutica* 41(1):79-89, 2000.
- Mourey Valdés L, Gurria Rafols M, Vidrio Sande E, Bravo Brash J, Bañales MD. Manual de normas técnicas sanitarias de agentes de diagnóstico, México: Secretaría de Salud, Subsecretaría de regulación y fomento sanitario, Dirección General de Control de Insumos para la Salud 7-19, 1990.
- Orthana. Technical Information. Copenhagen, DK, 1991.
- Bridson E. The development manufacture and control of microbiological culture media. UK: Unipath Ltd, 12, 1994.
- Organotechnie. Culture media constituyentes, Ed. 1, La Courneuve, France, 1994.
- Ernster JH, inventor; Excelpro, assignee. Hydrolysed soy protein and process for preparing soy protein US Patent 5,077,062. Dec 31, 1991.
- Panreac. Manual Básico de Microbiología, 3ra Edición. Cultimed II-1, III-1 - III-9, 2000.
- Pasteur. Milieux et reactifs de laboratoire, Edition Avril, Institut Pasteur Production, France, 205-17, 1981.
- Pasteur. Diagnostic Manual. Microbiology Immunology, 3rd edition. E. Montchamp Diagnostics Pasteur, France, 93-5, 1991.
- BBL. Manual of BBL products and Laboratory Procedures. Becton Dickinson Microbiology Systems, USA, 8, 1988.
- Merck. Handbook of Microbiology. Darmstadt, Federal Republic of Germany 403-12, 1988.
- Merck. Microbiology Manual. Darmstadt, Alemania: Merck, 287-98, 2000.
- Constantino. Raw materials for the pharmaceutical industry. Torino, Italy: Società per L'Industria di Prodotti Biochimici, 1990.
- Mast Diagnostics. Mast International Limited, UK, 1993.
- Duchefa. Biochemicals and Tissue Culture. The Netherlands: Duchefa Biochemie BV, 124-31, 1994.
- Fluka. Culture media for general microbiology, for food analysis, for environmental analysis, for molecular biology. Microbiology. Switzerland, Fluka Chemie AG. 133 págs., 1994.
- Fluka. Laboratory Chemicals and Analytical Reagents. Germany, Riedel-de Haën. RdH Laborchemikalien GmbH CO. KG. 1640 págs., 1999.
- Oxoid. Manual. England: Unipath Limited, Basingstoke, Hampshire, RG24 0PW, 277-91, 1995.
- Serva. Main Catalog 1996/1997. Bioproducts. Serva Feinbiochemie GmbH Co. KG, 306-7, 1996.
- Scharlau. Handbook of microbiological culture media, International Edition, 455 págs., 2000.
- Tecator. Determination of Kjeldahl nitrogen content with Kjeltac System 1026. Application Note. Sweden 1987.
- Severin SE, Solovieva GA. Praktikum po biokhimii, Universidad de Moscú, 80:122-44, 1989.
- Jones DB. Factors for converting percentages of nitrogen in foods and feeds into percentages of proteins. Circular No. 183, Washington DC. US Department of Agriculture, 1931.
- Morr CV. Recalculated nitrogen conversion factors for several soybean protein products. *J Food Sci* 47:1751-2, 1982.
- Rham de O. La proportion d azote dans les protéines et le facteur de calcul protéine/azote. *Lebensm Wiss U Technol* 15:226-31, 1982.
- Chechetkin AV, Voronianski VY, Pokusay GG. Practicas de bioquímica del ganado y aves de corral. Moscú: Editorial Mir 42-4, 1984.
- Morris Quevedo HJ, Almarales Arceo A, Romero Viamonte K, Vidal Colás M. Validación de un método potenciométrico para la determinación de nitrógeno amínico en hidrolizados proteicos de microalgas. *Rev Cubana Farm* 36(1):56-61, 2002.
- Blenford DE. Protein hydrolysates. Functionalities and uses in nutritional products. *Int Food Ingr* 3:45-9, 1994.
- BioMérieux. Bacteriology. France, pp. 13-5, 1983.
- Koneman EW, Allen SD, Dowell WR, Sommers HM. Diagnóstico microbiológico. Texto y atlas color. México DF. Editorial Médica Panamericana SA de CV, 152-85, 1991.
- Olofsson M, Buhler M, Wood R, inventors; Nestle SA, assignee. Process for the preparation of a purified protein hydrolysate US Patent 4,293,571. Oct 06, 1981.
- Zubkova EI, Muromtseva GV, Tonkonog LG, Kornienko AV. Changes in the composition of protein hydrolysate during treatment with macroporous cation exchanger. *Izv VUZ, Pishch Tekhnol* 1:44-46, 1978.
- Strashnenko ES, Gordienko SV, Lyanaya AI, Shirochina TP. Use of ion exchange procedures for purification of protein hydrolysates. *Kons Ovoshch Prom* 6:20-1, 1982.
- Gray Young G. Witton's Microbiology, Primera Edición en Español. México DF. Compañía Continental SA, 101-2, 1964.
- Reissbrodt R, Beer W, Mueller R, Claus H. Characterization of casein peptones by HPLC profiles and microbiological growth parameters. *Acta Biotechnol* 15(2):223-32, 1995.
- Mach PA, Hesselroth KE, Adams CA, Schwab DL, inventors; Minnesota Mining and Manufacturing Company, assignee. Culture medium for rapid count of coliform bacteria. US patent 5,723,308. Mar 03, 1998.
- Cherkes FK. Rukovodstvo k prakticheskim zaniatiam po mikrobiologicheskim issledovaniyam. Moscú: Meditsina 46, 1980.
- German RM. Density conversion table, 1997. (visitado en noviembre 2007). Available from: URL: [www.reade.com/Particle Briefings/density\\_table.html](http://www.reade.com/Particle%20Briefings/density_table.html).
- Brown GG. Operaciones básicas de la ingeniería química. Cuba: Edición Revolucionaria 7:586-90, 1990.
- Santana V, Cutiérriz Martínez A, Valle FR del, editors. Effect of various ingredients on the physical properties of flakes prepared from extruded oat products. Proceedings of the IFT Annual Meeting, New Orleans, LA, 2001.
- Santana V, Montañez Flores A, Valle FR del, editors. Effect of addition of sweeteners and other seasoning on the physical properties and acceptance of an extruded oat-bran breakfast cereal. Proceedings of the IFT Annual Meeting. New Orleans, LA, 2001.
- Faivshvskii ML. Pererabotka krovii uboinikh zhivotnikh, Moscú: Agropromizdat 33:113-32, 205-7, 1988.
- Masters K. Spray drying Handbook, 5th ed. Singapore: Longman Scientific and Technical 345-7, 1991.
- Hansen OE, inventor; Niro AS (US) EC, assignee. Method of spray drying. US Patent 6,253,463. Jul 03, 2001.
- Adinarayana K, Ellaiha P. Response surface optimization of the critical medium components for the production of alkaline protease by a newly isolated *Bacillus* sp. *J Pharm Sci* 5(3):272-8, 2002.
- Gabdrakhmanova LA, Balaban NP, Sharipova MR y col. Optimization of cultivation medium for the production of *Bacillus intermedius* 3-19 glutamyl endopeptidase. *Mikrobiologiya* 71(3):323-9, 2002.
- Sumant P, Qasim Khalil B, Rani G. Optimization of alkaline protease production from *Bacillus* sp. by response surface methodology. *Curr Microbiol* 44:286-90, 2002.
- USP 27-NF-22. The United States Pharmacopeia. Twenty Seventh Revision. The National Formulary Twenty second edition en CD-ROM User Guide. Reagents. Pancreatic Digest of Casein [monografía en CD-ROM]. United Pharmacopoeial Convention, Inc. Rockville: Staff Liaison, 2004.
- Barrow GI, Feltham RKA. Cowan and Steel's manual for identification of medical bacteria, 3rd ed. Great Britain: Cambridge University Press 28-45, 209, 1993.
- Koneman EW, Allen SD, Janda WM, Schreckenberger PC, Winn WC. Color atlas and textbook of Diagnostic Microbiology, 5th ed. Philadelphia-New York: Lippincott pp. 183-8, 1997.
- Janda JM, Abbott SI. The Enterobacteria. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 2, 1997.
- Regulación No. 8. Requisitos generales para el registro de los diagnosticadores. La Habana: CECMED, 4, 2001.
- Bridson EY, Brecker A. Design and formulation of microbial culture media. En: Norris JR, Ribbons DW, eds. Methods in microbiology, volume 3A. London and New York: Academic Press 235, 1970.
- Lingnert H, Eriksson CE. Antioxidative Maillard reaction products. II. Products from sugars and peptides or protein hydrolysates. *J Food Proc Preser* 4(3):173-81, 1980.
- Oeste RE, Dahlqvist A, Sjoestroem H, Noren O, Millar R. Effect of Maillard reaction products on protein digestion. In vitro studies. *J Agric Food Chem* 34(2):355-8, 1986.
- Alfawaz M, Smith JS, Jeon JJ. Maillard reaction products as antioxidants in precooked ground beef. *Food Chem* 51(3):311-8, 1994.
- Sheridan JJ, Logue CM, McDowell DA, Blair IS, Hegarty T. A study of the growth kinetics of *Yersinia enterocolitica* serotype O:3 in pure and meat culture systems. *J Appl Microbiol* 85(2):293-301, 1998.
- Jenkins RG. The estimation of biomass. En: Cartledge TG, ed. In vitro cultivation of microorganisms. Great Britain: Butterworth Heinemann Ltd, 64, 1992.

# Pénfigo: análisis clínico y serológico en 26 pacientes

## *Pemphigus: clinical and serological analysis in 26 patients*



Ricardo Suárez-Fernández, Columnista Experto de SIIC  
Doctor en Medicina y Cirugía, Hospital General Universitario  
Gregorio Marañón, Madrid, España

### Abstract

Nowadays diagnostic criteria of pemphigus include: clinical presentation with blisters and erosions, acantholysis on the conventional histopathological examination and detection of antibodies on affected skin (direct immunofluorescence) or serum (indirect immunofluorescence). Objective: The aims of this study are to compare sensibility and specificity between the ELISA method and the indirect immunofluorescence test (IIF) and to investigate a possible correlation between desmoglein titers (detected by ELISA) and clinical severity. Materials and methods: 26 patients with pemphigus were included in the study. The control group included 29 patients with other bullous diseases. In every patient, anti-intercellular substance antibodies were detected by the indirect immunofluorescence test while anti-desmoglein 1 and 3 antibodies were titered by ELISA. In addition, titers of antibodies were measured before and after therapy with intravenous immunoglobulins and plasmapheresis. 117 determinations were obtained from patients with pemphigus and 29 from the control group. Results: ELISA detection of antibodies against desmoglein 1 and desmoglein 3 is a more sensitive method than the indirect immunofluorescence test. No difference in specificity has been found. There is a positive correlation between titers of antibodies and clinical activity. Intravenous immunoglobulin therapy does not induce immediate tapering of antibody titers.

**Key words:** pemphigus, desmogleins, blisters



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

Las técnicas utilizadas para llegar al diagnóstico de pénfigo han ido evolucionando con el transcurso de los años. En la actualidad el diagnóstico se basa en la clínica, la histopatología y la inmunofluorescencia tanto directa como indirecta (IFI). La IFI detecta anticuerpos antisustancia intercelular en el suero de los pacientes. Tiene una sensibilidad del 76%-80% y una especificidad del 99%.

Recientemente se ha desarrollado una nueva técnica enzimática (ELISA) (*enzyme linked immunosorbent assays*) (enzimoinmunoanálisis) para reconocer en el suero, de forma semicuantitativa, la presencia de anticuerpos contra desmogleínas 1 y 3; los anticuerpos antidesmogleína 3 (Dsg3) se asocian con la aparición de lesiones a nivel de las mucosas. Por el contrario, la existencia de anticuerpos antidesmogleína 1 (Dsg1) está relacionada con lesiones cutáneas.

### Resumen

En la actualidad, para diagnosticar pénfigo, es necesaria una clínica con ampollas y erosiones, histopatología con acantólisis y detección de anticuerpos en la piel afectada (inmunofluorescencia directa) o en sangre circulante (inmunofluorescencia indirecta). *Objetivos:* Los objetivos del trabajo son comparar la sensibilidad y especificidad de estas dos últimas técnicas y demostrar si existe relación de los niveles de ELISA frente a desmogleínas con el grado de afectación cutáneo-mucoso. *Material y métodos:* Se obtuvieron 117 determinaciones en 26 pacientes con pénfigo y 29 determinaciones en pacientes con otras enfermedades ampollas como grupo control. Medimos anticuerpos antisustancia intercelular por inmunofluorescencia indirecta y anticuerpos antidesmogleína 1 y 3 por ELISA. También se midieron las cifras de anticuerpos antes y después de terapias como las inmunoglobulinas intravenosas y plasmaféresis. *Resultados:* La determinación de anticuerpos por ELISA frente a desmogleínas 1 y 3 es más sensible que la inmunofluorescencia indirecta. No encontramos diferencias en cuanto a especificidad. Los niveles de anticuerpos son paralelos a la actividad clínica. Estos niveles no disminuyen inmediatamente tras la terapia con inmunoglobulinas intravenosas.

**Palabras clave:** pénfigo, desmogleínas, ampollas

La técnica de ELISA parece ser más sensible que la IFI en la detección de los anticuerpos causantes de la enfermedad, pero como se trata de enfermedades poco frecuentes, las series incluyen muestras pequeñas. No hemos encontrado ninguna de pacientes españoles.

En el presente trabajo estudiamos a los pacientes con pénfigo midiendo sus niveles séricos de anticuerpos mediante ELISA e inmunofluorescencia indirecta (IFI) antes y después de diferentes procedimientos terapéuticos [plasmaféresis, inmunoglobulinas intravenosas (IgIV)], y correlacionamos esos valores con el grado de afección clínica. También estudiamos la relación entre el fenotipo clínico de los pacientes y la presencia de anticuerpos antidesmogleína 1 y 3 (Dsg1, Dsg3).

### Pacientes y métodos

Según los criterios recogidos en la literatura, un paciente con diagnóstico de pénfigo vulgar o foliáceo es aquel que presenta estas cuatro características:

En la clínica, ampollas-erosiones en las mucosas, cutáneas o de ambos tipos; la histopatología identifica

Recepción: 28/1/2008 - Aprobación: 23/7/2008

Primera edición, [www.sicisalud.com](http://www.sicisalud.com): 21/10/2008

Enviar correspondencia a: Ricardo Suárez-Fernández, Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Maiquez 6, 28009, Madrid, España  
[ricardosuarezfernandez@gmail.com](mailto:ricardosuarezfernandez@gmail.com)

acantólisis y formación de hendiduras suprabasales en el pénfigo vulgar o en la capa granulosa en el pénfigo foliáceo; inmunofluorescencia directa positiva con depósito de IgG en la superficie de los queratinocitos de la zona suprabasal para el pénfigo vulgar (PV) o en el estrato granuloso para el pénfigo foliáceo (PF); inmunofluorescencia indirecta positiva en alguna de las determinaciones, utilizando como sustrato tejido de esófago de mono.

Cumplían estos criterios 33 pacientes atendidos entre 1997 y 2006 (25 con PV y 8 con PF). Fueron excluidos 7 pacientes: 4 por fallecimiento y 3 por no conseguir suero de ellos.

El total de pacientes incluidos fue 26. De ellos, obtuvimos los datos clínicos: sexo, edad, tiempo de evolución, presentación clínica con superficie de piel y mucosa afectada en cada determinación, terapias empleadas y respuesta terapéutica.

El grupo control estuvo integrado por 29 pacientes con otras enfermedades erosivo-ampollares que tradicionalmente se incluyen en el diagnóstico diferencial del pénfigo: liquen plano oral, penfigoide ampollar y de mucosas, toxidermias). Todos ellos tenían diagnóstico preciso mediante biopsia, inmunofluorescencia directa o indirecta y evolución clínico-terapéutica que descartaba totalmente la presencia de pénfigo.

## Resultados

Entre junio 2003 y junio 2007 realizamos el seguimiento clínico y serológico de los 26 pacientes, con un total de 117 extracciones de suero.

Estas muestras de suero fueron obtenidas en diferentes estadios clínicos de los pacientes y antes y después de aplicar diferentes procedimientos terapéuticos. Seis pacientes fueron tratados con plasmaféresis, se obtuvieron muestras de suero en 11 ocasiones, antes y después de la plasmaféresis. En 3 pacientes se administró un bolo de ciclofosfamida intravenosa posterior. En 3 pacientes cuya enfermedad fue resistente a las terapias empleadas se administró inmunoglobulina intravenosa.

Con todos los sueros obtenidos se realizó IFI utilizando como sustrato tejido de esófago de mono para medir los anticuerpos antisustancia intercelular. Al mismo tiempo, mediante la técnica de ELISA se analizaron los valores de anticuerpos antidesmogleína 1 (Dsg1) y de anticuerpos antidesmogleína 3 (Dsg3).

Al comparar los resultados de la IFI con la nueva técnica de medición de anticuerpos Dsg1 y Dsg3 encontramos una correlación estadísticamente significativa (prueba de Spearman) entre ambos resultados. Si consideramos las manifestaciones clínicas mucosas o cutáneas, los coeficientes eran de 0.911 para IFI positiva en presencia de Dsg3 si existía compromiso de las mucosas y de 0.873 para IFI positiva en presencia de Dsg1 el compromiso era cutáneo. Por ello, también la técnica de ELISA sería válida para el control y diagnóstico de los casos de pénfigo.

La sensibilidad de la prueba de ELISA para detectar anticuerpos resultó mayor (100%) en comparación con la IFI (62%), aunque la especificidad fue del 100% en ambos casos, ya que no encontramos ningún falso positivo en los 29 sueros de pacientes con patologías incluidas en el diagnóstico diferencial habitual de las enfermedades ampollares.

Una vez demostrada la utilidad de la medición de Dsg en los casos de pénfigo, estudiamos si el nivel de anticuerpos obtenido por ELISA se correlacionaba con la dilución de IFI que es paralela a la actividad clínica de la enfer-

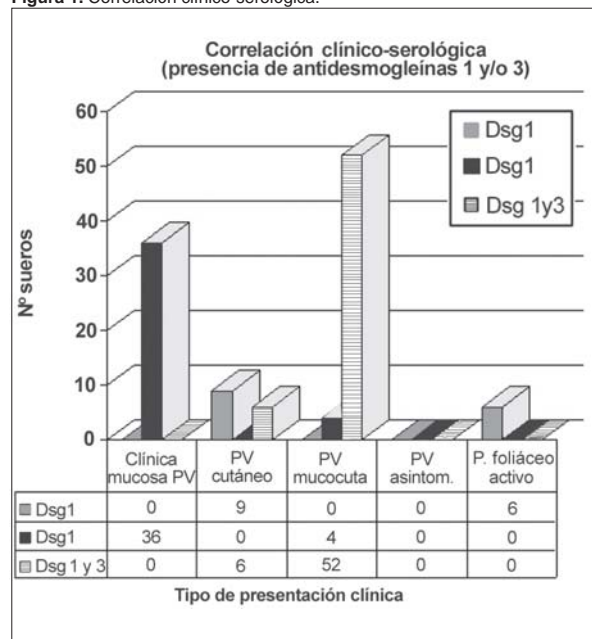
medad, como ha quedado demostrado desde hace años. Mediante la prueba gamma, que relaciona variables ordinales entre sí, pudimos comprobar una correlación estadísticamente significativa de 0.526 ( $p < 0.0001$ ) para el valor de Dsg3, y de 0.341 ( $p < 0.0001$ ) para Dsg1. Con esta relación estadística entre diluciones de IFI y cifras de Dsg podríamos considerar inútil medir los niveles de IFI. Sin embargo, aunque era estadísticamente significativo, no resultaron infrecuentes aquellos casos discordantes entre los resultados del ELISA francamente reactivos y las escasas manifestaciones clínicas.

La presencia de AcDsg1 no se asoció con compromiso de las mucosas y el hallazgo de Dsg3 no lo hizo con manifestaciones cutáneas. En cambio, el compromiso mucocutáneo se asoció con la presencia de ambos Dsg1 y 3 (prueba de chi cuadrado).

Cuando separamos los casos de pénfigo vulgar y foliáceo los resultados fueron más evidentes ya que todos los casos de pénfigo foliáceo presentaron positividad para Dsg1 y, en ningún caso, para Dsg3. Esto es lógico ya que el pénfigo foliáceo no afecta las mucosas.

En los pacientes con pénfigo vulgar, comprobamos diversas situaciones clínicas; la más habitual, y que observamos en los casos de poco tiempo de evolución, fue el compromiso de las mucosas solamente. En estos casos sólo fueron positivos los Dsg3. En otro momento en que la clínica que presentaban los pacientes incluía el compromiso cutáneo y mucoso, aunque éste fuera mínimo, la positividad fue para Dsg3 y Dsg1 (Figura 1).

Figura 1. Correlación clínico-serológica.

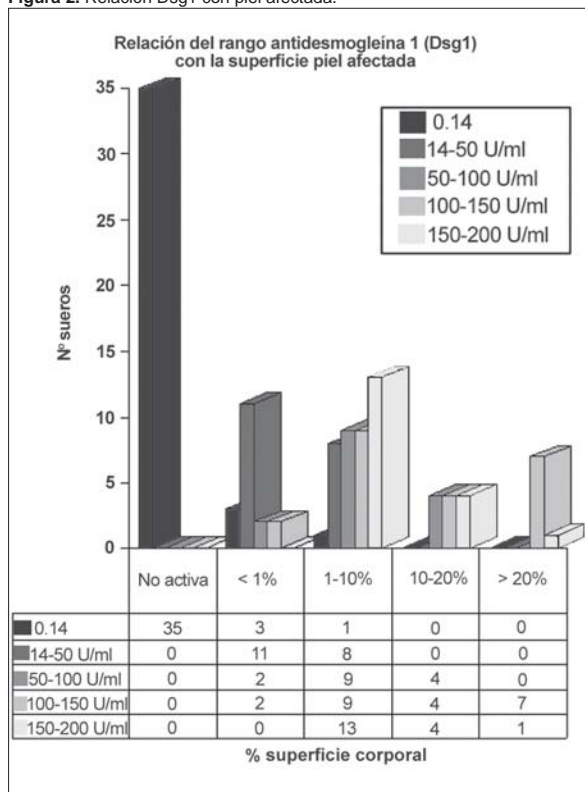


También evaluamos la relación entre la superficie de piel afectada, en porcentaje, dividida arbitrariamente en grupos (0%, < 1%, 1-10%, 10-20%, > 20%) y el valor de Dsg1, también agrupado de manera arbitraria (0-14 U/ml, que la casa comercial considera como negativo, 14-50, 50-100, 100-150, > 150 U/ml).

Estos datos se relacionaron de forma estadísticamente significativa mediante la prueba de Spearman (0.811;  $p < 0.001$ ).

Realizamos la misma comparación entre los cm<sup>2</sup> de cualquier mucosa afectada divididos en grupos (0 cm<sup>2</sup>, < 2.2-5, 5-10, 10-20, > 20 cm<sup>2</sup>) y los valores de Dsg3. En este caso

Figura 2. Relación Dsg1 con piel afectada.



también comprobamos una relación estadísticamente significativa mediante la prueba de Spearman (0.653;  $p < 0.001$ ), aunque es un nivel más bajo que el anterior, que se explicaría por los pacientes con poca afección mucosa y niveles elevados de Dsg3 (Figuras 2 y 3).

Los tratamientos empleados difirieron entre la respuesta clínica y el título de anticuerpos encontrado antes y después de cada uno de ellos.

### Inmunoglobulina intravenosa

En 23 ocasiones realizamos tratamiento con inmunoglobulina intravenosa y, como vemos en la tabla correspondiente, los títulos de anticuerpos pretratamiento y postratamiento no se modificaron, considerando arbitrariamente que una cifra de ELISA > 10 U/ml podía considerarse significativa.

Pudimos constatar una disminución en la aparición de nuevas lesiones durante el ingreso y una tendencia a la cicatrización de las lesiones presentes. Este dato no se pudo medir ya que fue un criterio subjetivo tanto del paciente como del médico. Los ciclos de ciclofosfamida sí redujeron esta cifra, pero sólo disponíamos de dos mediciones por lo que el análisis estadístico no fue posible.

### Plasmaféresis

No hallamos descenso significativo en los títulos de anticuerpos luego de la plasmaféresis, quizá debido al efecto rebote temprano. En los dos casos en los que se midió a los 8-15 días, después de complementar el tratamiento con inmunosupresores, sí se pudimos comprobar el descenso en los títulos de anticuerpos. No sucedió lo mismo cuando la plasmaféresis se complementó con IgV.

El grado de afección clínica evaluado antes y después de los ciclos de aféresis empeoró en 4 de los 11 pacientes. En los otros 7 casos no disminuyó ese rango pero, como en el caso de las IgV, hubo una impresión subjetiva por parte del médico y de los pacientes de mayor tendencia a

la cicatrización de las lesiones existentes sin aparición de nuevas lesiones. Sin embargo, dado el escaso número de casos, no se pudo realizar el análisis estadístico.

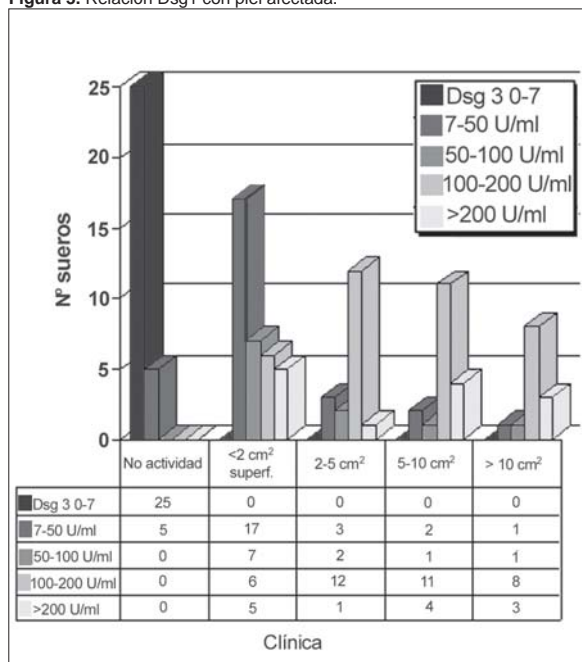
### Discusión

El antígeno fundamental implicado en el pénfigo vulgar y contra el que se detectan autoanticuerpos en la inmensa mayoría de los pacientes es una glucoproteína desmosómica de 130 kD llamada desmogleína 3 que pertenece a la familia de las cadherinas<sup>1</sup> (grupo de moléculas de adhesión dependientes del calcio). En el 50%-60% de los pacientes con pénfigo vulgar encontramos anticuerpos contra otro determinante antigénico: la desmogleína 1, de 160 kD, también de la familia de las cadherinas y que hallamos en todos los casos de pénfigo foliáceo. En los últimos años<sup>2,3</sup> se encontró una correlación clínico-serológica entre el pénfigo vulgar con afección mucosa y la presencia de anticuerpos antidesmogleína 3 y, por otra parte, entre el pénfigo vulgar con afección cutánea y mucosa y presencia de anticuerpos antidesmogleína 3 y también antidesmogleína 1.

Por otra parte, la integridad en la conformación del antígeno (Dsg) parece tener una importancia relevante en la patogenia de la enfermedad. En concreto, los dominios EC1 y EC2 serían los estímulos antigénicos más importantes en la fase activa del pénfigo, mientras que EC5 formaría parte de la diana antigénica en los momentos inactivos de la enfermedad.<sup>4</sup>

Recientemente,<sup>5</sup> Hashimoto y Kitajima publicaron una actualización de los mecanismos fisiopatológicos implicados en la aparición de ampollas en pacientes con pénfigo y propusieron una teoría –especulativa en algunos aspectos– según la cual los anticuerpos frente a las desmogleínas se fijarían inicialmente a dichos antígenos. Esto provocaría una inhibición en la integración de la Dsg3 en el desmosoma, lo que resultaría en desmosomas sin Dsg3. Por otra parte, se activarían señales de fosforilación de Dsg3 y otras proteínas desmosómicas (placoglobina, entre ellas), mediadas por calcio y ligadas a la activación del plasminógeno, lo que generaría plasmina y con ello la digestión del desmosoma.

Figura 3. Relación Dsg1 con piel afectada.





La aceptación casi unánime de la patogenicidad de estos anticuerpos y antígenos aún tiene un punto no aclarado y que es defendido por Grando y col. mediante repetidos enfrentamientos en la literatura científica.<sup>6,7</sup>

La propuesta discordante de Grando se basa en que los anticuerpos frente a las cadherinas desmosómicas no son los principales responsables de la acantólisis, sino otros anticuerpos dirigidos frente a receptores colinérgicos de la superficie del queratinocito. A pesar de todo, en muchos artículos, cuando el título de anticuerpos no es paralelo a la actividad clínica, o cuando no disminuye con la terapia, o cuando es falsamente positivo, se concluye atribuyendo a los "otros anticuerpos frente a la superficie queratinocítica" la explicación del fenómeno.<sup>8-10</sup>

En nuestro trabajo, la totalidad de los pacientes con pénfigo vulgar presentó anticuerpos circulantes tipo IgG (4, y en menos ocasiones, 1).<sup>11,12</sup>

La explicación de la diferente localización de las lesiones según la presencia de unos anticuerpos u otros (antidesmogleína 3, antidesmogleína 1 o ambos) se ha razonado mediante la llamada "hipótesis de compensación de desmogleínas", según la cual en la mucosa encontramos expresión de desmogleína 3 en todo el grosor de la epidermis, mientras que la desmogleína 1 sólo aparece en capas superficiales. Por otra parte, en la piel, la desmogleína 3 sólo se expresa en capas basal-suprabasal de la epidermis mientras que la desmogleína 1 sigue estando presente en las capas superficiales y granulosa.

El antígeno implicado en el pénfigo foliáceo suele ser otra glucoproteína transmembrana de 160 kD, la desmogleína 1 (Dsg1) que se expresa en la epidermis, sobre todo en las llamadas zonas seborreicas (de ahí su otra denominación de pénfigo seborreico): cara, cuello y segmento superior del tronco. En las mucosas no se aprecian lesiones ante la presencia de antidesmogleína 1 ya que la Dsg1 sólo se expresa en la parte superficial y la Dsg3 lo hace en todo el epitelio mucoso.

El nivel de anticuerpos, como en el PV, también se relaciona con la intensidad de las manifestaciones clínicas. Las técnicas que detectan habitualmente estos anticuerpos por inmunofluorescencia directa o indirecta no diferencian en muchas ocasiones entre pénfigo vulgar y pénfigo foliáceo, problema que se solventa con las técnicas de ELISA.<sup>13</sup>

La IFI quizá sea aún la técnica más empleada para detectar la presencia de anticuerpos circulantes contra distintos antígenos tisulares debido a que es una prueba rápida y económica, aunque presenta el inconveniente de la interpretación subjetiva.

### **La IFI tampoco diferencia pénfigo vulgar de pénfigo foliáceo**

La técnica de ELISA es muy sensible y rápida,<sup>14</sup> permite, y casi obliga, a analizar varios sueros problema al mismo tiempo empleando antígenos purificados.

En el presente trabajo, la medición por ELISA de Dsg1 y Dsg3 resultó ser muy sensible y específica (100 %) incluso en pacientes cuya IFI y clínica inicial se prestaban al error diagnóstico. Los pacientes con penfigoide, liquen plano, etc., a los que se les determinaron los niveles de Dsg1 y Dsg3, no mostraron en ningún caso positividad de las mismas.

Sin embargo, la aparición de Dsg1 en los casos de PV se ha relacionado claramente con el padecimiento de un fenotipo clínico más agresivo. Este hecho, patogénicamente, se ha intentado explicar como secundario a un epifenómeno, o como consecuencia del fenómeno denominado "ampliación del epitopo" con aparición sucesiva de antígenos según aumenta el daño y la destrucción

tisular. En el mismo sentido, los casos de ELISA positivo pero a título bajo y con clínica muy activa se explican por la presencia de otros anticuerpos no dirigidos contra las desmogleínas o anticuerpos contra epítomos del dominio intracelular de la desmogleína (la técnica de ELISA detecta el ectodominio de dichos antígenos).

En 2005 aparecen los primeros estudios comparativos entre inmunofluorescencia indirecta y ELISA,<sup>15</sup> los cuales detectan una discordancia entre la medición de antidesmogleínas y el fenotipo clínico, por lo que aconsejan realizar ambas técnicas. Nosotros, sobre la base del presente estudio, apoyamos esta afirmación para aumentar la sensibilidad diagnóstica en casos de pénfigo de presentación atípica.

En 2006, Sharma<sup>16</sup> encuentra correlación entre la presentación clínica y la medición de anticuerpos antidesmogleínas 1 y 3 en 27 pacientes, con algunas excepciones que atribuye a diferencias raciales o genéticas.

Debemos considerar que la técnica de ELISA mide anticuerpos contra desmogleínas totales y no sólo contra el extremo terminal patógeno.

### **Monitorización de anticuerpos en diferentes tratamientos**

El resultado de los diferentes procedimientos terapéuticos se mide en primer lugar sobre la base de su eficacia clínica pero, como en otras enfermedades, se ha buscado un marcador serológico de actividad de la enfermedad.

En cuanto a los agentes alquilantes se destaca el uso de la ciclofosfamida,<sup>17</sup> cuyos resultados se basan, desde la década de 1980, en el beneficio clínico. Los dos pacientes en los que pudimos medir los niveles de Ac antes y después del pulso de ciclofosfamida, ésta disminuyó de forma considerable, tanto por IFI como por ELISA.

La plasmaféresis elimina rápidamente los anticuerpos circulantes<sup>18</sup> en suero pero debe ser seguida inmediatamente por inmunosupresión con pulsos de ciclofosfamida, de corticoides o de inmunoglobulinas para evitar el efecto rebote, que tiene dos fases: primero la redistribución desde el espacio extravascular y después el estímulo del clon productor de linfocitos B.

En nuestra serie determinamos en 11 casos la concentración de Ac por IFI y por ELISA tanto antes como después de la plasmaféresis. En 6 de 11 disminuyó el nivel de Ac, pero en otros 2 aumentó, quizá por un temprano efecto rebote, ya que se determinó entre el segundo y el tercer día de acabar la plasmaféresis.

Otra terapia emergente para estas enfermedades, las inmunoglobulinas intravenosas (IgIV), han aparecido ya con la disponibilidad de medir las antidesmogleínas, por lo que su medición es habitual en las publicaciones.<sup>19-21</sup>

En 2002, Sami<sup>22</sup> realiza uno de los pocos estudios de AcDsg luego de la terapia, en este caso con IgIV. En nuestros pacientes, medimos en 23 ocasiones el título de AcDsg1 y AcDsg3 justo antes y después de cada ciclo de IgIV, pero no encontramos disminución significativa en el título de anticuerpos (IFI o ELISA), a pesar de la mejoría clínica durante la administración de los ciclos.<sup>23</sup>

### **Conclusiones**

La determinación de anticuerpos antidesmogleína 3(Dsg3) –antidesmogleína 1 (Dsg1) en pacientes con pénfigo (vulgar o foliáceo) es más sensible que la inmunofluorescencia indirecta frente a anticuerpos antisustrancia intercelular. La presencia de Dsg3 se asocia

a la aparición de clínica mucosa en los casos de pénfigo vulgar. Mientras que la presencia de Dsg1 se asocia a la aparición de clínica cutánea en los casos de pénfigo vulgar y en todos los casos de pénfigo foliáceo.

Los niveles de Dsg3 se relacionan con el área de mucosa afectada en los casos de pénfigo vulgar. Los Dsg1 se rela-

cionan con el porcentaje de superficie cutánea afectada en los casos de pénfigo vulgar y pénfigo foliáceo. Los títulos de Dsg1 y Dsg3 no descienden tras la realización de terapia con inmunoglobulinas intravenosas. En los casos en que medimos estas cifras tras la plasmaféresis, tampoco observamos descenso en la cifra de Dsg.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2009  
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. Sánchez Pérez J, García Diez A. Pénfigo. Actas Dermo-Sifiliográficas 96:329-56, 2005.
2. Bystryn JC, Rudolph J. Pemphigus. Lancet 366:61-73, 2005.
3. Yeh SW, Sami N, Ahmed RA. Treatment of pemphigus: current and emerging options. Am J Clin Dermatol 6:327-42, 2005.
4. Muller R, Svoboda V, Wenzel E, Muller H, Hertl M. IgG against extracellular subdomains of desmoglein 3 relates to clinical phenotype of pemphigus vulgaris. Exp Dermatol 17:35-43, 2007.
5. Hashimoto T. Recent advances in the study of the pathophysiology of pemphigus. Arch Dermatol Res 295:s2-s11, 2003.
6. Nguyen VT, Ndoye A, Schultz L, Pittelkow M, Grandt S. Antibodies against keratynocyte antigens other than desmogleins 1 and 3 can induce pemphigus vulgaris-like lesions. J Clin Invest 106:1467-79, 2000.
7. Pizarro A. Patogenia del pénfigo: dos teorías, una polémica y un caso clínico. Piel 17:296-9, 2002.
8. Goldsmith LA. Pemphigus: pathogenesis, pharmacology and progress. J Invest Dermatol 125:vii-viii, 2005.
9. Stanley JR. Understanding of the pathophysiology of pemphigus suggests innovative therapeutic approaches. Br J Dermatol 143:208-09, 2000.
10. Bystryn JC. Limitations in ELISA for antibodies against desmogleins 1 and 3 in patients with pemphigus. Arch Dermatol 138:1252-53, 2002.
11. Hacker M, Janson M, Fairley J, Lin MS. Isotypes and antigenic profile of pemphigus foliaceus and pemphigus vulgaris autoantibodies. Clin Immunol 105:64-73, 2002.
12. Warren SJP, Arteaga LA, Rivitti A, Aoki V, Hans-Filho G, Qaquis BF, Lin M, Diaz LA. The role of subclass switching in the pathogenesis of endemic pemphigus foliaceus. J Invest Dermatol 120:104-108, 2003.
13. Martel P, Cordel N, Courville P, Gilbert D, Musette P, Joly P. Pemphigus with clinical, histological and immunological features of both vulgaris and foliaceus subtypes. Br J Dermatol 147:1263, 2002.
14. Daneshpazhoo N, Chams C, Khamesipour A, Mansoori P, Taheri A, Firooz A, Mortavazi H, Esmaili N, Dowlati Y. Desmoglein 1 and 3 Elisa in iranian patients with pemphigus vulgaris, correlation with phenotype, severity and disease activity. J Eur Acad Dermatol 21:1319-1324, 2007.
15. Zagorodniuk I, Weltfriend S, Shtruminger L. A comparison of anti-desmoglein antibodies and indirect immunofluorescence in the serodiagnosis of pemphigus. Int J Dermatol 44:541-44, 2005.
16. Sharma V, Prasad HR, Khandpur S, Kumar A. Evaluation of ELISA in Indian patients with pemphigus vulgaris. Int J Dermatol 45:518-22, 2006.
17. Bhat R, Sharma VK, Raman M, Kumar A. Cyclophosphamide pulses with oral prednisolone in the treatment of pemphigus. Dermatol Online J 11:4, 2005.
18. Madore F. Plasmapheresis. Technical aspects and indications. Crit Care Clin 18:375-92, 2002.
19. Bystryn JC, Rudolph J. IVIg treatment of pemphigus. How it works and how to use it. J Invest Dermatol 125:1093-1098, 2005.
20. Simon HU, Spath PJ. IVIG-mechanisms of action. Allergy 58:543-552, 2003.
21. Ahmed R, Dahl M. Consensus statement on the use of intravenous immunoglobulin therapy in the treatment of autoimmune mucocutaneous blistering diseases. Arch Dermatol 139:1051-1059, 2003.
22. Sami N, Bhol KG, Ahmed R. Influence of IgIV therapy on autoantibody titers to desmoglein 1 in patients with pemphigus foliaceus. Clin Immunol 105: 192-198, 2002.
23. Suárez Fernández R, Longo I, Avilés JA, Bueno C, Rodríguez Mahou M, Lázaro P. Terapia con IgIV: medición seriada mediante ELISA de anticuerpos antidesmogleinas en 3 pacientes con pénfigo vulgar. Rev Clin Esp 206:499-503, 2006.

# Tumores malignos de cavidad nasal y senos paranasales

## *Malignant tumors of the nasal cavity and paranasal sinuses*




**Carlos Ruggeri**, Columnista Experto de SIIC  
Médico del Servicio de ORL. Otorrinolaringología, Cirugía de Cabeza y Cuello. Hospital Italiano de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina

**Patricia Portillo**, Médica Residente del Servicio de ORL. Hospital Italiano de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina

### Abstract

*Malignant tumors of the nasal cavity and paranasal sinuses are uncommon. They account for less than 1% of all malignant neoplasms and 3% of head and neck tumors. Malignancies of the sinonasal tract are more frequent in men than in women and are diagnosed more frequently between the ages of 50 and 70. We conducted a retrospective study of 29 patients with malignant tumors of the nasal cavity and paranasal sinuses treated over a period of 19 years. The results of the head and neck physical exam and pathology studies were thoroughly analyzed, determining the most frequent signs and symptoms on consultation, and the location and histopathology of the tumors found. The treatment varied according to the location, extension and histopathology of the tumors, the clinical condition of the patient and the patient's wishes. Treatment options varied between surgery, radiotherapy, chemotherapy, surgery with postoperative radiotherapy, and concurrent chemio-radiotherapy. The disease-free survival rate of the 28 patients treated was 64.3% including one patient who died 7 years after treatment. We excluded one patient, treated with radiotherapy with an initial 80% response, who did not come to follow-up. Overall survival was 71.5%.*

**Key words:** malignant tumors, paranasal sinuses, diagnostic

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

### Resumen

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 a 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 (SLE + supervivencia con enfermedad) fue del 71.5%.

**Palabras clave:** tumores malignos, senos paranasales, diagnóstico

### Introducción

Los tumores malignos de cavidad nasal y senos paranasales son poco comunes y tienen una histopatología heterogénea. El carcinoma epidermoide es el tipo histológico más frecuente, pero los tumores no escamosos pueden representar el 50% de las neoplasias en esta región. La localización más común es el seno maxilar, pero muchos tumores se diagnostican en estadios avanzados y es difícil determinar el origen primario.

El tratamiento es complejo y la supervivencia a 5 años oscila entre 40% y 50%. Las razones son la presentación avanzada de estas neoplasias, que al inicio son asintomáticas, y la proximidad de los senos paranasales a estructuras vitales como la base de cráneo, órbita, cerebro y arteria carótida, lo que dificulta el tratamiento quirúrgico y radiante.

El objetivo de este trabajo es analizar los resultados de la evaluación y tratamiento de 29 pacientes con tumores malignos de cavidad nasal y senos paranasales, determinar la supervivencia con los diferentes tratamientos indicados y establecer los factores relacionados con el pronóstico.

### Material y método

Se trata de un estudio retrospectivo mediante revisión de las historias clínicas de 29 pacientes tratados por tumores malignos de cavidad nasal y senos paranasales, tratados entre enero de 1989 y agosto de 2007, en el hospital Italiano de Buenos Aires.

La tasa de supervivencia libre de enfermedad es el cociente entre el número de pacientes tratados que sobrevivieron sin enfermedad y el número total de pacientes ( $n = 28$ ; se excluyó un paciente que se perdió del seguimiento y no tuvo control). La tasa de supervivencia total es el cociente entre el número de pacientes tratados que sobrevivieron con enfermedad y sin ella y el número total de pacientes ( $n = 28$ ; un paciente fue excluido debido a que se perdió del seguimiento y no tuvo control).

Recepción: 4/8/2008 - Aprobación: 3/2/2009

Primera edición, www.siic.salud.com: 23/2/2009

Enviar correspondencia a: Carlos Santiago Ruggeri, Hospital Italiano de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina  
email-cruggeri@hospitalitaliano.org.ar

## Resultados

Veintinueve pacientes con tumores malignos de cavidad nasal y senos paranasales fueron tratados entre 1989 y 2007. La distribución por sexos fue: 23 varones y 6 mujeres. La edad promedio fue de 49.8 años (5 a 91 años). Las causas más frecuentes de consulta estuvieron relacionadas con síntomas nasales: epistaxis intermitente y obstrucción nasal unilateral. Otros síntomas fueron: dolor facial, tumor en boca o mejilla, aflojamiento de piezas dentarias, diplopía y exoftalmos.

Dos pacientes tuvieron metástasis ganglionares en cuello (carcinoma indiferenciado y rhabdomyosarcoma alveolar). La localización más frecuente fue el seno maxilar (14/29), seguida por la cavidad nasal (6/29). Una lesión se originó en etmoides y tuvo una importante extensión a la fosa cerebral anterior (carcinoma indiferenciado), otra comprometió maxilar, etmoides y base del cráneo (sarcoma indiferenciado). Un paciente tuvo una recidiva de un estesioblastoma en la órbita y la base del cráneo. Se diagnosticó un tumor maligno en el seno frontal, que correspondió a una metástasis de un adenocarcinoma de cuello uterino, y en tres pacientes no se pudo precisar el origen de la neoplasia por su extensión (heman-giopericitoma craneofacial, carcinoma adenoidequístico con invasión del seno cavernoso y carcinoma epidermoide con invasión bilateral del seno cavernoso). Dos tumores se originaron en el seno esfenoidal (melanoma y metástasis única de neuroblastoma abdominal).

Todos los pacientes fueron evaluados mediante examen otorrinolaringológico, rinofibrolaringoscopia y tomografía computarizada con contraste intravenoso y sin él. Además, 18 se estudiaron con resonancia magnética nuclear con gadolinio y sin él.

La estadificación de los cinco carcinomas originados en el seno maxilar, de acuerdo con la clasificación TNM de la AJCC de 2002, fue: T2N1M0 (1/5), T3N0M0 (1/5) y T4aN0M0 (3/5). Un carcinoma de tabique nasal se estadificó T1N0M0, otro en el que no se pudo precisar su origen se estadificó T4bN0M0 y un carcinoma indiferenciado de etmoides, T4bN0M0.

Seis pacientes tuvieron invasión de la base de cráneo; dos, compromiso del ojo; otros dos, de la piel de la mejilla, y un paciente presentó invasión de la piel y de partes blandas del globo ocular.

Se hizo biopsia previa al tratamiento en todos los pacientes. Las vías utilizadas fueron: antrotomía maxilar anterior en 4, endoscópica endonasal en 14, biopsia directa en consultorio por boca o nariz en 10, y por sinusotomía frontal en uno.

La variedad histopatológica predominante fue el carcinoma epidermoide (8/29 casos), seguido por el adenocarcinoma (5/29), metástasis únicas de carcinoma renal de células claras, adenocarcinoma de cuello de útero, hepatocarcinoma y neuroblastoma (4/29) y carcinoma adenoidequístico (3/29). Otros tipos histológicos fueron: angiosarcoma (2/29), hemangiopericitoma (1/29), condrosarcoma (1/29), sarcoma indiferenciado (1/29), rhabdomyosarcoma alveolar (1/29), linfoma (1/29), estesioblastoma (1/29), melanoma (1/29).

El tratamiento varió según la localización, extensión, variedad histológica del tumor, condición clínica y deseo del paciente.

La cirugía como única modalidad se utilizó en 8 pacientes. La resección por vía endonasal se realizó en dos pacientes con tumores septales (carcinoma epidermoide y angiosar-

Tabla 1. Resultados.

Histología	Localización	Tratamiento previo	Tratamiento	Supervivencia	Localización
Ca. epidermoide/T1N0M0	Tabique nasal		Resección	SLE	19 meses
Ca. epidermoide/T4aN0M0	Maxilar		M. radical ampliada+RT	SLE	5 años
Ca. epidermoide/T4aN0M0	Maxilar	QT/RT	M. radical+exenteración	falleció/enf. local	6 meses
Ca. epidermoide/T4bN0M0	Indeterminada		QT/RT	SCE	4 años
Ca. epidermoide/T3N0M0	Maxilar		M. radical ampliada+RT	SLE	15 meses
Ca. epidermoide/T4aN0M0	Maxilar		M. radical ampliada	falleció	6 días
Ca. indiferenciado/T2N1M0 <sup>1</sup>	Maxilar		QT/RT	SLE	5 años
Ca. indiferenciado/T4bN0M0	Etmoides		Resección craneonasal/RT	SLE	4 años
Adenocarcinoma	Tabique nasal		Resección	SLE	8 años
Adenocarcinoma	Cavidad nasal		Resección endoscópica	SLE	20 meses
Adenocarcinoma	Maxilar		M. radical+RT	SLE	7 años
Adenocarcinoma	Maxilar		M. radical+exenteración+RT	SLE	11 años
Adenocarcinoma	Maxilar		M. subtotal+RT	SLE	7 años
Ca. adenoidequístico	Indeterminada/inv. s. cavernoso		RT (respuesta 80%)	se perdió	se perdió
Ca. adenoidequístico	Maxilar		M. radical+exenteración+RT	SLE 7 años	falleció por enf. local/8 años
Ca. adenoidequístico	Maxilar		RT	SCE 6 años	falleció
Mts. única adenoca. renal	Tabique nasal		Resección endoscópica	SLE	5 años
Mts. única hepatocarcinoma	Maxilar		RT paliativa	SCE 6 meses	falleció metástasis sistémicas/6 meses
Mts. única neuroblastoma	Esfenoides	QT	Resección endoscópica	SLE 4 meses	falleció metástasis sistémicas/6 meses
Mts. única adenoca. útero	Seno frontal		RT	SLE 7 meses	falleció por metástasis sistémicas/7 meses
Angiosarcoma	Tabique nasal		Resección	SLE	1 año
Angiosarcoma	Tabique nasal		Resección endoscópica	SLE	7 años
Rabdomiosarcoma alveolar	Maxilar		QT/RT	SLE	8 meses
Linfoma	Maxilar		QT	SLE	20 meses
Hemangiopericitoma	Indeterminada/invasión cerebro		RT	SCE 7 meses	Falleció por enf. local/7 meses
Sarcoma indiferenciado	Maxilar/etmoides/base cráneo		RT	SCE 8 meses	Falleció por enf. local/8 meses
Estesioblastoma/Kadish C	Base de cráneo/órbita	Craneofacial/QT/RT	Resección craneonasal	SCE	3 años
Condrosarcoma/grado moderado	Maxilar		M. radical	SLE	11 años
Melanoma	Esfenoides		Resección endoscópica+RT	SLE	3 años

Ca. carcinoma, Mts. metástasis; M. maxilectomía.



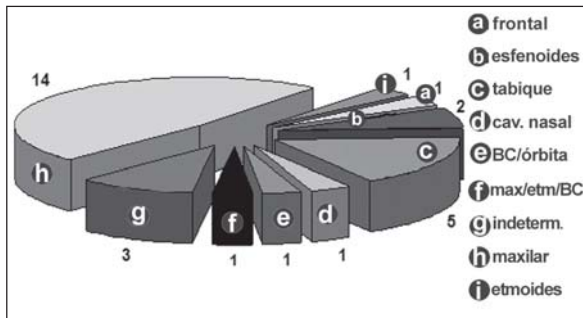


Figura 1. Distribución de los tumores según su origen.

coma). Los dos permanecen con vida sin enfermedad tras un seguimiento de 19 y 12 meses, respectivamente.

La resección endonasal asistida con endoscopio se efectuó en tres tumores de tabique nasal: adenocarcinoma, angiosarcoma y metástasis única de adenocarcinoma renal (los tres viven sin enfermedad, con un seguimiento mayor de 5 años) y un carcinoma epidermoide de cavidad nasal (vive sin enfermedad con seguimiento de 20 meses).

En un paciente se llevó a cabo maxilectomía radical por un condrosarcoma de moderado grado de malignidad, con una supervivencia libre de enfermedad (SLE) mayor de 10 años. Por otra parte, un paciente tratado mediante maxilectomía radical ampliada con resección de piel, exenteración orbitaria y reconstrucción con un colgajo musculocutáneo de trapecio posterior falleció por sepsis en el posoperatorio inmediato.

En ocho pacientes se indicó cirugía y radioterapia posoperatoria. Se llevó a cabo resección endonasal asistida con endoscopio en un melanoma esfenoidal, maxilectomía subtotal por vía sublabial, maxilectomía radical (3/8), maxilectomía radical con exenteración orbitaria (2/8) y resección cráneo-nasal.

Un paciente con un carcinoma adenoidequístico tratado con maxilectomía radical y exenteración orbitaria falleció por recurrencia local contralateral en la base del cráneo y la órbita 7 años después del tratamiento. Siete pacientes continúan con vida y sin enfermedad.

Tres pacientes fueron rescatados con cirugía después del fracaso de otros tratamientos. En uno se hizo una resección combinada cráneo-nasal endoscópica por un estesi-neuroblastoma recidivado a cirugía cráneo-facial, radioterapia (RT) y quimioterapia (QT) y, en otro, una maxilectomía radical con exenteración orbitaria después del fracaso de QT y RT concurrente. El primero vive con enfermedad tras un seguimiento de 3 años y el segundo tuvo una recurrencia local 6 meses después de la cirugía y falleció.

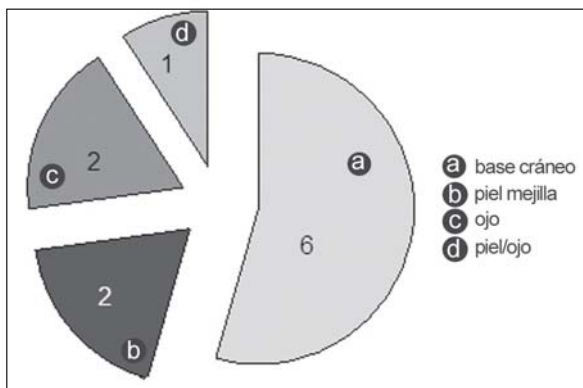


Figura 2. Extensión a regiones vecinas.

Un niño de 5 años fue operado por vía endonasal asistida con endoscopio por una metástasis única de un neuroblastoma abdominal que no respondió a la quimioterapia. Falleció 6 meses después por metástasis sistémicas.

Se indicó radioterapia en seis pacientes: hemangiopericitoma con invasión de la base del cráneo y cerebro, sarcoma indiferenciado con invasión de mejilla, órbita y base del cráneo en un hombre de 91 años, metástasis frontal por adenocarcinoma de útero, y metástasis de hepatocarcinoma. Todos fallecieron.

Un paciente con un carcinoma adenoidequístico con invasión del seno cavernoso fue tratado con radioterapia y cetuximab, tuvo una respuesta del 80% y no volvió a control. Una mujer con un carcinoma adenoidequístico rechazó la cirugía y fue tratada con RT. Vivió con enfermedad 6 años y falleció por otra enfermedad.

Un niño con un linfoma en el seno maxilar fue tratado con quimioterapia con respuesta total. Vive sin enfermedad tras 20 meses de seguimiento.

En tres casos se indicó quimioterapia y radioterapia concurrente: carcinoma indiferenciado, rabdomiosarcoma alveolar y carcinoma epidermoide con invasión bilateral del seno cavernoso. Dos viven sin enfermedad luego de

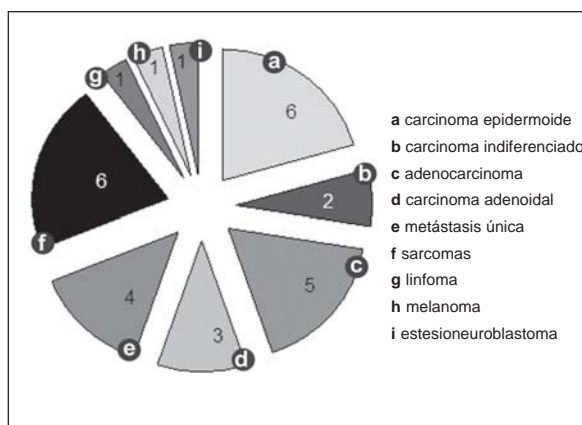


Figura 3. Distribución de los tumores por histología.

un seguimiento de 5 años y de 8 meses, respectivamente, y otro vive con enfermedad local.

Dos enfermos fallecieron por recurrencia local, a los 6 meses y a los 7 años, respectivamente, otro murió por sepsis 6 días después de la cirugía, 2 por la extensión local del tumor en su presentación y tres por diseminación de la enfermedad.

La supervivencia libre de enfermedad de los 28 pacientes tratados (se excluyó el carcinoma adenoidequístico tratado con RT con 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 (SLE + supervivencia con enfermedad) fue del 71.5%.

## Discusión

Los tumores malignos de fosas nasales y senos paranasales son poco comunes y tienen diferente histopatología. Su localización más frecuente es el seno maxilar (60%), seguido de la cavidad nasal (20%-25%) y el etmoides (10%-15%).<sup>1</sup> Los tumores que se originan en el seno esfenoidal representan el 1% al 2% y los que tienen su origen en el seno frontal son muy raros (0.3%).<sup>2</sup>

Debido a que la mayoría de los casos se diagnostican en estadios avanzados, es difícil en muchos casos determinar

refinamiento del cromo, implicados en el desarrollo de carcinomas escamosos y anaplásicos.<sup>3-5</sup> Algunos trabajos demostraron la mayor incidencia de adenocarcinomas etmoidales en trabajadores de la industria de la madera.<sup>6</sup>

Asimismo, el torotrast, un compuesto utilizado en el pasado como medio de contraste en estudios radiográficos, contiene el metal radiactivo torio, que es un conocido agente etiológico de cáncer en el seno maxilar. Por otra parte, el cigarrillo no ha sido vinculado con esta enfermedad.

La variedad anatomopatológica más frecuente es el carcinoma epidermoide. En algunas series de países europeos el tipo más común es el adenocarcinoma, posiblemente por la exposición ocupacional. Se estima que el tiempo transcurrido entre el comienzo de los síntomas y el diagnóstico es, en promedio, de 6 a 8 meses.<sup>7</sup>

Los tumores que se originan en el seno maxilar producen pocos síntomas, hasta que se extienden fuera del seno. El 70% a 80% son diagnosticados como T3-T4 y el 60% ya han invadido la órbita.<sup>8</sup>

En este trabajo, sólo los tumores de cavidad nasal y dos tumores de maxilar fueron diagnosticados en estadios tempranos (carcinoma indiferenciado T2N1 y adenocarcinoma de la infraestructura), el resto fueron hallados en estadios avanzados.

Los linfáticos del área olfatoria drenan los ganglios retrofaríngeos y los del epitelio respiratorio los yugulo-carotídeos superiores. La incidencia de metástasis cervicales por carcinomas epidermoides del seno maxilar en el momento del diagnóstico es baja (10%-15%), y por tumores de etmoides es aun más infrecuente.

Jiang, en un trabajo del *Anderson Cancer Center* informó que sólo un paciente de 34 con carcinoma de etmoides tuvo metástasis ganglionares en el cuello.<sup>9</sup>

Es aconsejable biopsiar estos tumores por nariz y evitar sinusotomías maxilares anteriores, que permitan la extensión del tumor y la infiltración de la piel de la mejilla. Si es necesario obtener material del interior del seno maxilar es mejor hacerlo a través de su pared medial por vía endonasal con endoscopio.

La antrostomía media amplia permite además realizar controles endoscópicos en el consultorio en pacientes tratados con quimioterapia o radioterapia.

Cuatro pacientes tuvieron biopsias por sinusotomía maxilar anterior porque fueron tratados previamente a la capacitación en técnicas endoscópicas.

Debido a la complejidad anatómica de la región, a su diagnóstico tardío y al diferente comportamiento biológico de estos tumores la indicación terapéutica debe determinarse individualmente para cada paciente.

La cirugía es el tratamiento principal de los carcinomas epidermoides que pueden ser resecaos con márgenes adecuados. La técnica quirúrgica más utilizada es la maxilectomía, que puede ser limitada (resección de la pared medial o inferior del seno), subtotal (resección de más de una pared), radical, y radical ampliada (exenteración orbitaria, resección de piel facial). El abordaje puede ser sublabial, preferido en tumores de la infraestructura o por incisión paralateronasal.

Si se reseca el piso de la órbita es mejor reconstruirlo en el mismo tiempo quirúrgico para tener un mejor resultado estético y una mejor función, sobre todo en pacientes que recibirán radioterapia posoperatoria. Si el piso de la órbita no es reconstruido adecuadamente, se pueden producir complicaciones como enoftalmos, entropión, diplopía, infecciones, ptosis del globo ocular y alteraciones estéticas faciales importantes.

Cuando el globo ocular no tiene un adecuado sostén, desciende y queda incluido en el campo de la radioterapia. Las

alteraciones que pueden producirse luego de la irradiación son queratopatías, entropión, cataratas y ceguera. La conducta con el ojo debe ser siempre conservadora, tratando de preservarlo.

En un estudio sobre 58 pacientes tratados por carcinomas epidermoides con invasión ósea de la órbita la supervivencia no fue afectada por la preservación del globo ocular en ausencia de infiltración de los tejidos blandos del ojo.<sup>10</sup> Según McCary y Perry, la invasión de la periórbita no necesariamente requiere la exenteración orbitaria.<sup>11,12</sup> La utilización preoperatoria de quimioterapia o radioterapia o ambas, así como biopsias por congelación del contenido orbitario y resecciones parciales de la periórbita permiten en algunos pacientes la conservación del ojo sin comprometer la supervivencia. La exenteración del globo ocular debe indicarse en caso de compromiso de la grasa, músculos o ápex.

La extensión del tumor a la piel de la mejilla o nariz no es una contraindicación de cirugía, se debe reseca y reconstruir en el mismo tiempo con colgajos locales, regionales o libres. Las resecciones endonasales asistidas con endoscopio representan un avance importante en el tratamiento de estas neoplasias. Sus ventajas son menor morbilidad, breve internación y, en algunos casos mejor visión, por la amplificación y los diferentes ángulos que permiten obtener las endocámaras y endoscopios del campo operatorio.

El seno esfenoidal, el ápex orbitario y el receso frontal son mejor expuestos que con abordajes externos. La técnica endoscópica requiere por lo general, en su etapa inicial, la resección de volumen de tumor con pinzas o microdesbridador para poder visualizar el o los sectores de contacto de la neoplasia con el hueso y poder reseca éste donde sea posible, o disecar la lesión en un plano superiostico, fresando el hueso en contacto con el tumor. La resección endonasal endoscópica puede indicarse como procedimiento único o combinarse con una craneotomía frontal para tratar tumores que comprometen la base de cráneo (resección cráneo-nasal).

La indicación de cirugía endoscópica oncológica debe estar restringida a pacientes muy seleccionados y los márgenes de la resección deben ser similares a los obtenidos con las técnicas convencionales por vía externa.

El cuello clínicamente negativo es observado por la baja incidencia de enfermedad ganglionar microscópica (10%-15%). En los tumores avanzados es mejor combinar distintas modalidades terapéuticas, la más utilizada es cirugía más radioterapia (RT). La radioterapia puede indicarse antes o después de la cirugía.

La RT preoperatoria puede transformar un tumor inoperable en uno resecaable, y puede hacer posible la preservación del ojo. La reducción de la neoplasia en respuesta a la RT no es concéntrica y puede dejar nidos de células neoplásicas viables en los tejidos sanos. La resección quirúrgica posterior al tratamiento radiante debe tener los mismos márgenes que antes de la RT. Otra desventaja de la RT preoperatoria es la mayor incidencia de complicaciones en la herida quirúrgica.

Las ventajas de la RT posoperatoria son que no demora la cirugía, permite la disección a través de tejidos sanos y que causa menores complicaciones en la herida. La RT es más efectiva como tratamiento posoperatorio de enfermedad microscópica, que para tratar inicialmente tumores voluminosos.

La supervivencia a 5 años combinando ambas modalidades para tratar tumores de maxilar y etmoides de diferentes etiologías y estadios varía según las distintas series entre 30% y 50%.<sup>13-15</sup>

La quimioterapia puede utilizarse como tratamiento multimodal, combinada con cirugía o radioterapia. En

**Tabla 2.** Resultados del tratamiento con cirugía (C) y radioterapia (RT).

Estudio	Nº	Tratamiento	Sitio	Histología	T	Superv. 5 años	Control local
Spiro 1989	105	C + RT RT + C RT sola C sola	Max. Etmoid. Cav. nasal	Ca. epidermoide	T1:2 T2:8 T3:32 T4:13	37% (Cav. nasal: 45%, max. 38%, etmoid. 13%)	49.2% para tumores de maxilar
Zaharia 1989	149	C + RT	Max.	Múltiple	T1:2 T2:12 T3:117 T4:18	36.2%	67.1%
Sisson 1989	60	RT + C C + RT C sola QT sola	Max. Etmoid.	Múltiple	T1:2 T2:13 T3:16 T4:15	49% RT preop. 65% RT posop. 63% Max. solo 42,8%	56% C + RT 41% RT + C
Jiang 1991	73	C + RT	Max.	Múltiple	T1:3 T2:16 T3:32 T4:22	51%	78%
Paulino 1998	48	C + RT RT	Max.	Múltiple	T1:1 T2:6 T3:17 T4:24	46.9% C + RT: 51.5% RT sola:0%	50.5% C + RT: 59.2% RT sola:22.7%

1970, en Japón se comenzó a usar 5-fluorouracilo o cisplatino intravenoso, intraarterial, o tópico combinado con desbridamientos locales múltiples y radioterapia. La supervivencia a 5 años fue entre 46% y 65%.<sup>16-18</sup> Modificaciones de este esquema sin QT o sin desbridamientos llevaron a un peor resultado.

Knegt, en la Universidad de Rotterdam, trató 70 pacientes con adenocarcinomas de etmoides entre 1976 y 1997 con desbridamientos y aplicaciones múltiples de fluorouracilo tópico. Cuando las biopsias posteriores al tratamiento fueron negativas se indicó control; si quedó tumor se repitió el tratamiento con fluorouracilo y se indicó RT. La supervivencia a 5 y 10 años fue de 79% y 64%, respectivamente.<sup>19</sup> Este tratamiento es aceptado en pocos centros y tiene la dificultad de que los desbridamientos son dolorosos y tienen el riesgo de lesionar el ojo o el cerebro.

Varios estudios informaron control local y supervivencias alentadoras al combinar QT y RT en forma concurrente.

Harrison comunicó un control local y una supervivencia a 3 años de 78% y 42%, respectivamente, en 12 pacientes con carcinomas (T4) tratados con QT y RT concurrente en el *Memorial Sloan Kettering Cancer Center* entre 1988 y 1995.<sup>20</sup> Si bien los resultados son promisorios, falta un mayor seguimiento en estos trabajos retrospectivos

y no hay estudios prospectivos aleatorizados que demuestren su beneficio. No obstante, debe considerarse el tratamiento con QT y RT concurrente en centros multidisciplinarios con fines no paliativos, en pacientes con tumores avanzados que no puedan resecarse o en enfermos que no acepten la cirugía.

Los avances producidos en los últimos años en las técnicas quirúrgicas y de radioterapia han reducido la morbilidad y han mejorado la preservación de la función (al evitar las incisiones faciales, acortar la internación y preservar el ojo).

La distribución de la dosis de RT (RT conformacional en tres dimensiones, RT estereotáxica, intensidad modulada RT), no ha mejorado sustancialmente la supervivencia a 5 años por esta enfermedad.

La utilización del examen endoscópico y TC de rutina en pacientes con obstrucción nasal unilateral, epistaxis o síntomas de sinusopatía crónica y de biopsias endonasaes asistidas con endoscopio del seno maxilar, posiblemente haya permitido diagnosticar tempranamente 6 tumores de cavidad nasal y uno de seno maxilar. Todos estos casos fueron tratados con éxito y continúan con vida.

Probablemente, este grupo favorable de pacientes ha influido en la tasa de supervivencia y en los mejores resultados obtenidos en este estudio, en comparación con otros trabajos.

## Conclusiones

A pesar de los adelantos en radioterapia, quimioterapia y técnicas quirúrgicas la supervivencia de los tumores malignos de cavidad nasal y senos paranasales no ha mejorado significativamente, por lo que resulta importante el diagnóstico precoz, valorando signos y síntomas como epistaxis, obstrucción nasal o de sinusopatía crónica unilateral mediante endoscopia, estudios por imágenes y biopsias por vía endonasal del seno maxilar.

El diagnóstico precoz de estos tumores está directamente relacionado con un tratamiento menos invasivo y con mejores tasas de curación.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2009  
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

- Harrison LB, Sessions RB, Hong WK. Head and neck cancer - A multidisciplinary approach. Second Edition. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2004.
- Thawley SE, Panje WR, Batsakis JG, et al., Eds: Comprehensive management of head and neck tumors. 2nd. ed. Philadelphia, Pa: WB Saunders, 1999.
- Hernberg S, Westerholm P, Schultz-Larsen K, et al. Nasal and sinonasal cancer. Connection with occupational exposures in Denmark, Finland and Sweden. *Scand J Work Environ Health* 9:315-26, 1983.
- Pedersen E, Hogetveit AC, Andersen A. Cancer

- of respiratory organs among workers at a nickel refinery in Norway. *Int J Cancer* 12:38-41, 1973.
- Acheson ED, Cowdell RH, Hadfield E, Macbeth RG. Nasal cancer in woodworkers in the furniture industry. *Br Med J* 2:587-96, 1968.
- Klintonberg C, Olofsson J, Hellquist H, Sokjer H. Adenocarcinoma of the ethmoid sinuses. A review of 28 cases with special reference to wood dust exposure. *Cancer* 54:482-8, 1984.
- Carrau RL, Myers EN, Johnson JT. Paranasal sinus carcinoma - diagnosis, treatment, and prognosis. *Oncology* 6:43-50, 1992.
- Jiang GL, Ang KK, Peters LJ, et al. Maxillary sinus carcinomas: natural history and results of postoperative radiotherapy. *Radiother Oncol* 21:193-200, 1991.

- Jiang GL, Morrison WH, Garden AS, et al. Ethmoid sinus carcinomas: natural history and treatment results. *Radiother Oncol* 49:21-27, 1998.
- Carrau RL, Segas J, Nuss DW, et al. Squamous cell carcinoma of the sinonasal tract invading the orbit. *Laryngoscope* 109:230-235, 1999.
- McCary WS, Levine PA, Cantrell RW. Preservation of the eye in the treatment of sinonasal malignant neoplasm with orbital involvement. *Arch Otolaryngol Head and Neck Surg* 122:657-659, 1996.
- Perry C, Levine PA, Williamson BR, Cantrell RW. Preservation of the eye in paranasal sinus cancer surgery. *Arch Otolaryngol Head and Neck Surg* 114:632-634, 1988.

# Valoración de la capacidad de ejercicio en los pacientes con hipertensión arterial pulmonar

## *Assessment of exercise functional capacity in patients with pulmonary arterial hypertension*



**Angela Flox Camacho**, Columnista Experta de SIIC  
Licenciada en Medicina y Cirugía, especialista en Cardiología,  
Médico Adjunto del Servicio de Cardiología, Unidad de Valoración  
Funcional, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España

**Pilar Escribano Subías**, licenciada en Medicina y Cirugía, Unidad  
de Hipertensión Arterial Pulmonar, Servicio de Cardiología, Hospital  
Universitario 12 de Octubre, Madrid, España

**Almudena Fernández Vaquero**, licenciada en Medicina y  
Cirugía, Departamento de Ciencias Morfológicas y Fisiología,  
Universidad Europea de Madrid, Madrid, España

**Carmen Jiménez López-Guarch**, licenciada en Medicina y Cirugía, Unidad de  
Ecocardiografía, Servicio de Cardiología, Hospital Universitario 12 de Octubre,  
Madrid, España

**María José Ruiz Cano**, licenciada en Medicina y Cirugía, Unidad de Hipertensión  
Arterial Pulmonar, Servicio de Cardiología, Hospital Universitario 12 de Octubre,  
Madrid, España

**Verónica Suberviola Sánchez-Caballero**, licenciada en Medicina y Cirugía,  
Unidad de Hipertensión Arterial Pulmonar, Servicio de Cardiología, Hospital  
Universitario 12 de Octubre, Madrid, España

### Abstract

*The assessment of functional capacity is part of the diagnosis and management of patients with pulmonary arterial hypertension. Exercise capacity impairment determines prognosis and establishes which is the best treatment option. Practicing clinicians use various exercise modalities in pulmonary arterial hypertension: the 6-minute walk test is the one most frequently used. Cardiopulmonary exercise testing, widely used in left ventricle dysfunction, is starting to be incorporated as a new noninvasive tool for functional assessment in pulmonary hypertensive patients, especially in those with less severe disease. Apart from providing objective information about exercise limitation it can describe the pathophysiological bases of functional impairment and it identifies patients with exercise induced right-to-left shunt due to patent foramen ovale. Cardiopulmonary exercise testing parameters predict prognosis and assess the response to drugs. However, it is complex and requires great level of experience for interpreting its results. This article describes pulmonary hypertensive patient response to cardiopulmonary exercise testing. Finally, we will briefly analyze our results comparing them with 6-minute walk test.*

**Key words:** cardiopulmonary exercise testing, ergospirometry, pulmonary artery hypertension, 6 minute walk test



Bibliografía completa, especialidades médicas relacionadas, producción bibliográfica y referencias profesionales de la autora.

La hipertensión arterial pulmonar (HAP) se caracteriza por un progresivo incremento de la presión y resistencias en el árbol arterial pulmonar en ausencia de cardiopatía izquierda, tromboembolismo pulmonar o neumopatías. Su pronóstico a largo plazo es malo y depende del desarrollo progresivo de la disfunción del ventrículo derecho (VD) y su incapacidad para incrementar el gasto cardíaco (GC) durante el ejercicio.

La valoración de la capacidad de ejercicio en la HAP forma parte del protocolo diagnóstico y del seguimiento.

### Resumen

La valoración de la capacidad funcional en los pacientes con hipertensión arterial pulmonar forma parte del protocolo diagnóstico inicial y del seguimiento. El grado de intolerancia al ejercicio tiene importantes implicaciones pronósticas y en la elección de tratamiento. Clásicamente, esta valoración se ha realizado mediante la prueba de caminata de 6 minutos. La prueba de esfuerzo cardiopulmonar, ampliamente utilizada en la disfunción ventricular izquierda, se está introduciendo como nueva herramienta en la valoración funcional de los pacientes con hipertensión arterial pulmonar, sobre todo en la de aquellos con menos limitaciones funcionales. Aparte de realizar una valoración no invasiva y objetiva de la capacidad de ejercicio, describe cuáles son los mecanismos fisiopatológicos subyacentes a dicha limitación. Es capaz también de identificar a los pacientes con cortocircuito derecha-izquierda secundario a foramen oval permeable. Tiene implicaciones pronósticas y puede emplearse para analizar la respuesta al tratamiento. Sin embargo, es compleja y requiere una gran experiencia para realizarla e interpretar sus resultados. A continuación, revisaremos el comportamiento de los pacientes con hipertensión arterial pulmonar en la prueba de esfuerzo cardiopulmonar describiendo brevemente la respuesta de nuestros pacientes y comparando los resultados con la prueba de caminata de 6 minutos.

**Palabras clave:** prueba de esfuerzo cardiopulmonar, ergospirometría, hipertensión arterial pulmonar, prueba de caminata de 6 minutos

Determina en gran medida la modalidad terapéutica y tiene importantes implicaciones pronósticas. En la práctica clínica se realiza mediante la estimación de la clase funcional (CF), la prueba de la caminata de 6 minutos (PC6M) y la prueba de esfuerzo cardiopulmonar o ergospirometría.

### Determinantes de la capacidad de ejercicio en la hipertensión pulmonar

En los pacientes con HAP, la capacidad funcional depende del remodelado vascular pulmonar, que condiciona una inadecuada redistribución del flujo sanguíneo en el lecho pulmonar y, sobre todo, de la progresiva disfunción del VD secundaria a la elevación de la resistencia vascular pulmonar (RVP). En condiciones normales, el VD trabaja en un circuito de flujo y capacitancia elevados y baja presión; de hecho, durante el ejercicio, la RVP disminuye y el

Recepción: 1/3/2008 - Aprobación: 24/9/2008

Primera edición, [www.siiic.salud.com](http://www.siiic.salud.com): 12/8/2008

Patrocinio: Este trabajo ha sido realizado con la colaboración de Glaxo SmithKline.

Enviar correspondencia a: Angela Flox Camacho, Hospital Universitario 12 de Octubre, 28032, Madrid, España  
[angelaflor@gmail.com](mailto:angelaflor@gmail.com)



GC aumenta. El remodelado vascular que se produce en la HAP provoca una disminución del lecho vascular pulmonar efectivo y un aumento de la RVP. Para disminuir el estrés parietal y mantener el GC y las presiones de llenado, las paredes del VD se hipertrofian. Con el tiempo, estos mecanismos adaptativos fracasan: el VD se dilata, las presiones de llenado se elevan y cae el GC, primero durante el ejercicio y más tarde en reposo. Por otro lado, el aumento del estrés parietal y la hipertrofia condicionan un aumento de las necesidades de oxígeno del miocardio que, al no ser debidamente satisfechas, provocan angina de esfuerzo. La caída del GC provoca intolerancia al ejercicio, fatiga y, en fases avanzadas, síncope de esfuerzo. Los síntomas congestivos son el resultado del aumento de las presiones de llenado.<sup>1</sup>

Por otro lado, la remodelación vascular pulmonar provoca un incremento del espacio muerto fisiológico, es decir, aumenta el número de alvéolos que estando bien ventilados no se perfunden en reposo. Conforme avanza la enfermedad, el número de alvéolos perfundidos es cada vez menor, como también lo es su reclutamiento durante el esfuerzo. Si a ello asociamos la caída del GC, la alteración de la ventilación/perfusión aumenta provocando una cada vez mayor ineficiencia ventilatoria. Este fenómeno es responsable de la disnea de esfuerzo progresiva de estos pacientes: precisan ventilar más para lograr un intercambio gaseoso eficaz.<sup>2</sup>

## Métodos de valoración de la capacidad funcional

### La clase funcional

La clase funcional (CF) de la *New York Heart Association* (NYHA) es una variable ampliamente utilizada como un marcador de gravedad de las enfermedades cardiovasculares. La versión modificada para la HAP por la Organización Mundial de la Salud (clasificación de la OMS) incluye síntomas específicos de esta enfermedad: angina, síncope y signos de insuficiencia cardíaca derecha. La estimación de la CF permite realizar una valoración subjetiva, que apoyada por la PC6M, estima la evolución clínica y la respuesta al tratamiento. Aunque su correlación con las variables hemodinámicas es escasa,<sup>3</sup> se ha demostrado su valor pronóstico al diagnóstico y a lo largo del tratamiento.<sup>4</sup> Sin embargo, está sujeta tanto a la subjetividad del paciente, que puede sobreestimar o subestimar sus síntomas, como a la del médico que los interpreta; es poco reproducible y, aunque se han diseñado cuestionarios con el fin de incrementar su reproducibilidad y concordancia, hasta la fecha no existe un método consistente para clasificar a los pacientes, sobre todo a aquellos que se encuentran en CF II y III.<sup>5</sup>

### La prueba de caminata de 6 minutos

La PC6M evalúa la distancia recorrida en metros durante este tiempo así como el comportamiento de la tensión arterial (TA), saturación de oxígeno, frecuencia cardíaca (FC) y escala de disnea o fatiga de Borg. Es una prueba submáxima que refleja la capacidad del paciente para desarrollar las actividades de la vida cotidiana. Es sencilla, segura, barata y reproducible y, hasta la fecha, es el único método aprobado por la FDA y el *end point* primario clásico en los ensayos clínicos. Ha demostrado sus implicaciones pronósticas, predice la supervivencia de pacientes en CF avanzada y valora la respuesta al tratamiento.<sup>2</sup>

Sin embargo, cuenta con numerosas limitaciones. En primer lugar, no determina los mecanismos fisiopatológicos

subyacentes a la limitación funcional. Depende enormemente de variables antropométricas, lo que hace difícil establecer valores normales. Se han creado diversas fórmulas teniendo en cuenta estas variables, pero hasta la fecha ninguna ha sido validada.<sup>6</sup> Al ser una variable submáxima, depende tanto de la motivación del paciente como del técnico que la realiza: se han comprobado diferencias en torno del 30% en los metros recorridos, dependiendo de si el paciente es animado o no.<sup>7</sup> Por otro lado, se ha demostrado un efecto "aprendizaje": las numerosas repeticiones de la prueba a lo largo del seguimiento provocan la familiarización del paciente con ella y el desarrollo de "habilidades" para su realización que sobreestiman sus resultados.<sup>8</sup> Datos recientes han confirmado la existencia de un efecto "techo", que limita su capacidad para demostrar empeoramientos o mejorías en pacientes que caminan más de 450 metros.<sup>9</sup> Aún no se ha validado en las CF menos comprometidas (I y II)<sup>10</sup> y la correlación con variables ecocardiográficas y hemodinámicas que definen la función del VD es escasa.<sup>11</sup>

### La prueba de esfuerzo cardiopulmonar

Principios generales. La prueba de esfuerzo cardiopulmonar (PECP) estudia de forma no invasiva y en condiciones de estrés físico la fisiopatología de los sistemas respiratorio y cardiovascular evaluando de forma objetiva la limitación funcional y determinando cuál es su mecanismo.<sup>12</sup> Realiza también una valoración pronóstica y analiza la respuesta al tratamiento. Aunque sus resultados son reproducibles, su realización es muy compleja y requiere una gran experiencia para interpretarla. Recientes ensayos clínicos multicéntricos que emplearon como *end points* tanto parámetros ergoespirométricos como la PC6M sólo hallaron mejoría en este último, mientras que los resultados de la PECP fueron inconsistentes.<sup>13</sup> En un análisis posterior de los resultados se comprobó que conforme mejoraba la experiencia de los diversos centros en la realización de la PECP y se tenían en cuenta parámetros antropométricos para analizar la respuesta en la PC6M, la correlación entre ambas pruebas mejoraba.<sup>14</sup> Actualmente, la PC6M es el único método aprobado por la FDA para valorar la capacidad funcional y el *end point* primario en los ensayos clínicos, pese a sus múltiples limitaciones, debido a la complejidad en la interpretación de la PECP y la necesidad derivada de realizar un análisis centralizado y una validación de los centros participantes.

Mediante la PECP valoramos dos tipos de parámetros: ergométricos, derivados de la respuesta cardiovascular al esfuerzo (TA, FC), y ergoespirométricos, obtenidos a través de la medida de las fracciones de oxígeno y dióxido de carbono del aire espirado. A través de ellos se evalúa la compleja interacción entre los sistemas cardiovascular y respiratorio y su capacidad para satisfacer las demandas metabólicas impuestas por célula muscular durante el ejercicio.<sup>12,15,16</sup>

### Parámetros ergoespirométricos

**Consumo de oxígeno ( $VO_2$ ):** expresa la cantidad de  $O_2$  que consume el organismo y cuantifica el metabolismo energético ya que el  $O_2$  se utiliza en la combustión que, a nivel celular, permite la transformación de energía química (hidratos de carbono, lípidos y proteínas) en energía mecánica (contracción muscular). Su valor depende de factores centrales, como el GC, y periféricos (ventilación, difusión y transporte del  $O_2$ ).

**$VO_{2\text{ máximo}}$ :** máxima cantidad de  $O_2$  que el organismo puede absorber, transportar y consumir por unidad de

tiempo. Se expresa en ml/min, ml/kg/min o porcentaje del valor predicho para la edad, sexo, peso y altura del paciente. En un ejercicio incremental, el  $\text{VO}_2$  mantiene una relación lineal con la intensidad de trabajo. Si se llega a una situación de esfuerzo máximo se puede llegar a medir el  $\text{VO}_2$  máximo. En ese momento el  $\text{VO}_2$  no aumenta aunque lo haga la intensidad del ejercicio (alcanza una meseta) y se supera un cociente respiratorio (RER) de 1.1. Las personas enfermas, por diversos factores limitantes, no pueden llegar a reproducir esta situación. Los valores normales oscilan entre 35-45 ml/kg/min y 30-40 ml/kg/min en varones y mujeres sedentarios de entre 20 y 40 años.<sup>15</sup>

**$\text{VO}_2$  pico:** cantidad máxima de  $\text{O}_2$  que el organismo extrae del aire inspirado por unidad de tiempo en un esfuerzo realizado hasta la máxima intensidad que tolera el paciente. Depende tanto de la limitación física del paciente como de su motivación y de la decisión del médico de interrumpir la prueba para evitar riesgos. Su valor ha de ser el mayor posible. Se expresa igual que el  $\text{VO}_2$  máximo. Es muy importante estimar su valor porcentual respecto del  $\text{VO}_2$  máximo teórico según la edad y los parámetros antropométricos del paciente. Se considera que está disminuido cuando es inferior al 80% del  $\text{VO}_2$  máximo teórico.

**Producción de dióxido de carbono ( $\text{VCO}_2$ ):** cantidad de  $\text{CO}_2$  eliminada por el organismo por unidad de tiempo. Se expresa igual que el  $\text{VO}_2$ .

**Umbral anaeróbico (UA):** valor de  $\text{VO}_2$  por encima del cual comienza la producción anaeróbica de energía y un aumento en la producción de  $\text{CO}_2$  con respecto al  $\text{O}_2$  consumido. Este exceso de  $\text{CO}_2$  estimula el centro respiratorio produciendo un aumento de la ventilación para eliminarlo. El UA se expresa como porcentaje del  $\text{VO}_2$  pico o porcentaje del UA teórico (que se suele situar en torno del 60% del  $\text{VO}_2$  máximo teórico). Está disminuido si es inferior al 40% del  $\text{VO}_2$  máximo teórico. El UA es un parámetro submáximo que no depende de factores subjetivos por parte del paciente ni del personal que realiza la prueba. Se calcula de dos formas: invasiva (midiendo el lactato en sangre y el momento en el que éste comienza a aumentar, de escasa utilidad clínica) y no invasiva a través del método de los equivalentes o del V-slope.

**Método de los equivalentes:** el UA se sitúa en el momento en el que el equivalente de  $\text{O}_2$  ( $\text{Eq O}_2$ : ventilación/ $\text{VO}_2$ ) alcanza su valor mínimo y comienza a aumentar, sin aumento simultáneo del equivalente de  $\text{CO}_2$  ( $\text{Eq CO}_2$ : ventilación/ $\text{VCO}_2$ ) (Figura 1A). En este momento, la presión parcial al final de la espiración de  $\text{O}_2$  ( $\text{Pet O}_2$ ) alcanza también su valor mínimo y comienza a elevarse mientras que la presión parcial al final de la espiración de  $\text{CO}_2$  ( $\text{Pet CO}_2$ ) alcanza una meseta y desciende posteriormente (Figura 1B).

**Método del V-slope:** por debajo del UA el  $\text{VCO}_2$  aumenta linealmente con el  $\text{VO}_2$ . Por encima del UA, la pendiente comienza a incrementarse debido al exceso de  $\text{CO}_2$  (Figura 1C).

**Cociente respiratorio (RER):** es la relación  $\text{VCO}_2/\text{VO}_2$ . Su valor en reposo se encuentra entre 0.7 y 0.8. Durante el ejercicio, por debajo del UA, el RER se mantiene en un valor próximo al de reposo. A partir de la intensidad del UA, comienza a elevarse de forma no lineal debido al exceso en la producción de  $\text{CO}_2$ . Se considera también un indicador del nivel de ejercicio alcanzado, de tal forma que si al final del mismo su valor es inferior a 1.1, el ejercicio puede considerarse insuficiente.

**Pulso de oxígeno ( $\text{PO}_2$ ):** valor del cociente  $\text{VO}_2/\text{FC}$ . Representa el volumen de  $\text{O}_2$  extraído por los tejidos por latido cardíaco. Depende, según la ley de Fick, del volumen sistólico (VS) y de la diferencia arteriovenosa de  $\text{O}_2$ :  $\text{VO}_2/\text{FC} = \text{VS} \times \text{D(a-v)}\text{O}_2$ . A medida que aumenta la in-

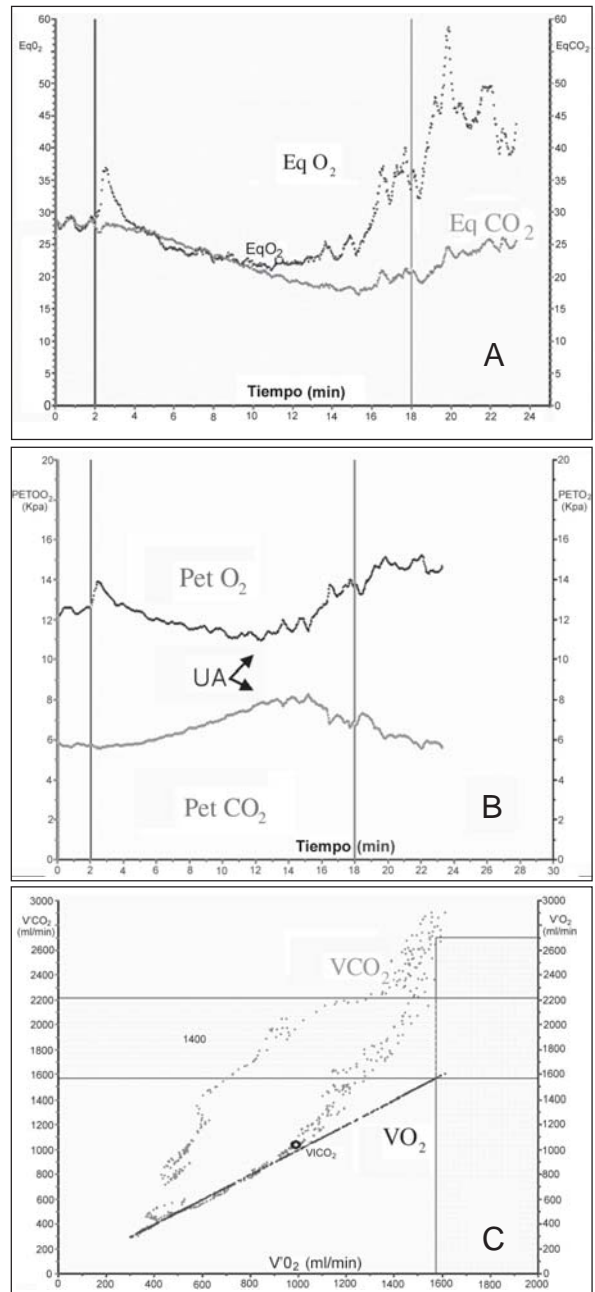


Figura 1. Determinación del UA por el método de los equivalentes y "V-slope". (A): método de los equivalentes. (B):  $\text{Pet CO}_2$  y  $\text{Pet O}_2$ . (C): Método del "V-slope".

tensidad del ejercicio, también lo hace el  $\text{PO}_2$ . Si existe una limitación al aumento del VS el  $\text{PO}_2$  alcanzará sus máximos valores a cargas de trabajo bajas, adquiriendo después un comportamiento asintótico ya que, en ejercicio máximo, se asume que la  $\text{D(a-v)}\text{O}_2$  es máxima y constante.

Hasta ahora los parámetros descritos dependen directamente del GC. Los que veremos a continuación están relacionados con la eficiencia ventilatoria o capacidad para extraer o eliminar la máxima cantidad de  $\text{O}_2$  y  $\text{CO}_2$  a través de la inspiración y la espiración, respectivamente. La eficiencia ventilatoria depende de la capacidad de aumentar el lecho vascular pulmonar efectivo mediante el reclutamiento de capilares, es decir, de optimizar la relación ventilación/perfusión con el ejercicio.

**Equivalente ventilatorio para el  $\text{O}_2$  ( $\text{Eq O}_2$ ) y para el  $\text{CO}_2$  ( $\text{Eq CO}_2$ ):** cociente entre la ventilación y el  $\text{VO}_2$  y  $\text{VCO}_2$ , respectivamente. Representa los ml de aire que deben ventilarse para extraer 1 ml de  $\text{O}_2$  o eliminar 1 ml de  $\text{CO}_2$ .

A menor valor, mayor eficiencia ventilatoria. El Eq O<sub>2</sub> disminuye desde el inicio del ejercicio, alcanzando su mínimo en el UA y subiendo a partir de ahí. Lo mismo ocurre con el Eq CO<sub>2</sub>, aunque éste comienza a aumentar con una intensidad de ejercicio mayor (Figura 1A). El valor normal del EqO<sub>2</sub> en el UA es de aproximadamente 25 (rango: 22-27) y el de EqCO<sub>2</sub> de 28 (rango 23-30): aumentan con la edad y con el sexo femenino.<sup>17</sup> El valor del EqCO<sub>2</sub> en el UA estima el grado de ineficiencia ventilatoria. De hecho, se ha demostrado su gran importancia como parámetro pronóstico en la insuficiencia cardíaca izquierda, donde valores superiores a 35 se relacionan con peor pronóstico.<sup>18,19</sup> Los pacientes con HAP presentan valores mucho mayores<sup>3</sup> aunque todavía se desconoce su implicación pronóstica.

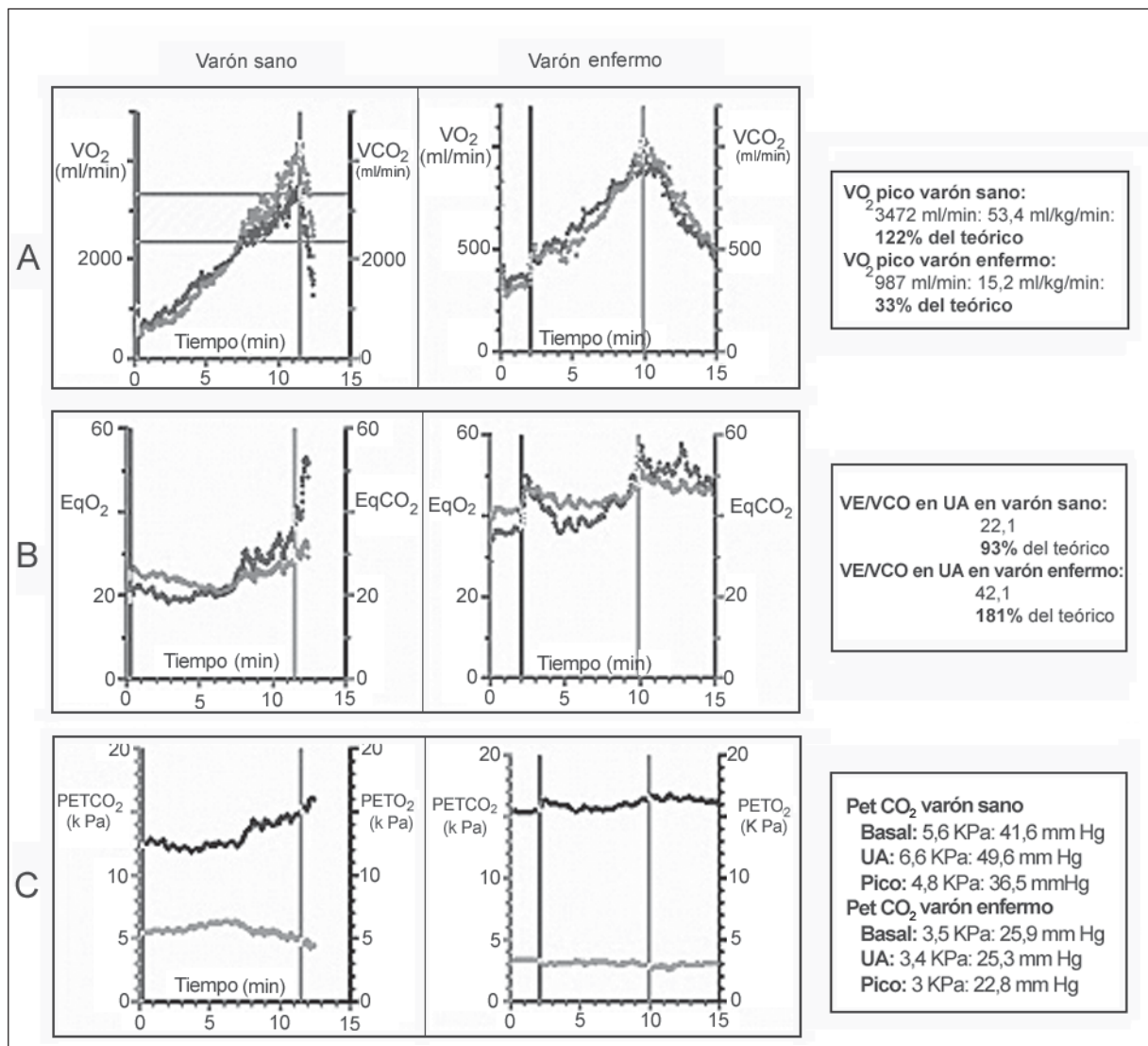
**Presión parcial de O<sub>2</sub> y CO<sub>2</sub> al final de la espiración (Pet O<sub>2</sub> y Pet CO<sub>2</sub>):** implican la cantidad de O<sub>2</sub> y CO<sub>2</sub> que hay en el aire espirado. Lógicamente, cuanto más O<sub>2</sub> pueda pasar del alvéolo a la sangre y más CO<sub>2</sub> salir de la sangre al alvéolo, mayor será la eficiencia ventilatoria y por tanto menor será la Pet O<sub>2</sub> (disminuirá el O<sub>2</sub> en el aire espirado) y mayor la PetCO<sub>2</sub> (aumentará el CO<sub>2</sub> en el aire espirado). En individuos sanos, la Pet O<sub>2</sub> disminuye con el ejercicio (conforme aumenta la eficiencia ventilatoria), alcanza un mínimo en el UA y a partir de ahí aumenta al incrementarse la ventilación para eliminar el exceso de CO<sub>2</sub>

procedente del metabolismo anaeróbico. La Pet CO<sub>2</sub> aumenta desde el inicio del ejercicio hasta el UA (por el incremento de la eficiencia ventilatoria) y, poco después de éste, disminuye como consecuencia de la hiperventilación (Figura 2B). El aumento de la ventilación tras el UA implica que el aire espirado tenga más O<sub>2</sub> (pasa menos del alvéolo a la sangre porque ventilamos más rápido) y menos CO<sub>2</sub> (eliminamos menos por el mismo motivo).

El valor Pet CO<sub>2</sub> basal oscila entre 36-42 mm Hg, aumentando de 3-8 mm Hg con el ejercicio (hasta el UA) con una posterior disminución. El valor basal normal de Pet O<sub>2</sub> está en torno de 90 mm Hg.

**Parámetros ergométricos**

La PECP puede llevarse a cabo en cinta sin fin o en cicloergómetro. En cardiopatas es recomendable realizarla en cicloergómetro con freno electromagnético. Con éstos, los trazados electrocardiográficos y de los parámetros espirométricos son más estables, no presenta problemas de equilibrio y se puede realizar un estimación precisa de la carga de esfuerzo (W). Su principal limitación es la falta de adaptación del cuádriceps, que ocasiona que las pruebas se limiten por fatiga de las piernas y que se obtengan valores de VO<sub>2</sub> pico sean entre un 5% y un 10% inferiores. La cinta sin fin es más fisiológica. Su inconveniente es el manteni-



**Figura 2.** Parámetros ergoespirométricos en un varón sano de 25 años (columna izquierda) y un paciente con HAP de la misma edad (columna derecha). (A) gráfica con los valores de VO<sub>2</sub> y VCO<sub>2</sub>. (B) Equivalentes de O<sub>2</sub> y CO<sub>2</sub>. (C) Pet O<sub>2</sub> y Pet CO<sub>2</sub>.

miento del equilibrio, que implica que el paciente tenga que apoyarse en la barra de seguridad, lo que altera el valor del  $\text{VO}_2$ .<sup>12</sup>

Los protocolos de esfuerzo más empleados son los incrementales, que implican un aumento progresivo de la W. En función de cómo se hagan, estos aumentos pueden ser escalonados (incrementos cada 1-5 minutos) o en rampa (incremento lineal respecto del tiempo de manera constante). Cualquiera de ellos es válido siempre que se logre sobrecargar el sistema de transporte de  $\text{O}_2$  sin un agotamiento prematuro de los músculos. Se ha de elegir el grado de incremento de W más adecuado a la situación funcional de cada paciente con el fin de que la duración óptima de la prueba sea de 8 a 12 minutos. Con una duración menor se produce una pérdida de la relación lineal entre el  $\text{VO}_2$  y la W, y una más prolongada provoca detenciones por fatiga de grupos musculares.

Los riesgos de la PECP son escasos, aunque se deben tomar precauciones, y disponer de un equipo de reanimación cardiopulmonar. Un médico experto debe supervisar la prueba y es recomendable canalizar una vía periférica. Las contraindicaciones, tanto absolutas como relativas, así como los criterios de detención de la prueba son similares a las de la ergometría convencional.<sup>20</sup>

### Comportamiento de los pacientes con HAP durante el ejercicio

En los pacientes con HAP, el principal determinante de la capacidad de ejercicio es la disfunción del VD y la inadecuada redistribución del flujo sanguíneo pulmonar debido a la remodelación vascular pulmonar. La PECP ha permiti-

do conocer mejor la fisiopatología de esta enfermedad.<sup>2,3</sup> Cuando el paciente con HAP comienza a realizar ejercicio, el VD se ve impedido de aumentar su GC de forma proporcional al incremento de las demandas musculares de  $\text{O}_2$ . Ello provoca una disminución del  $\text{VO}_2$  pico (Figura 2A), del pulso de  $\text{O}_2$  y de la W. Al disminuir el aporte de  $\text{O}_2$  a los tejidos, el metabolismo anaerobio ha de iniciarse antes, por lo que el  $\text{VO}_2$  en el UA es también más bajo. En la HAP, el valor porcentual del  $\text{VO}_2$  en el UA respecto al  $\text{VO}_2$  pico es mayor que en sanos. Esto puede deberse a un menor rendimiento del metabolismo anaeróbico. Por ello, el incremento del  $\text{VO}_2$  respecto de W es lineal por debajo del UA, sin embargo, por encima del UA dicho incremento cae.<sup>21</sup>

El comienzo del metabolismo anaeróbico ocasiona un aumento extra en la producción de  $\text{CO}_2$  y una disminución del pH, que estimulan la ventilación. Por otro lado, a causa del remodelado vascular pulmonar y la incapacidad que basalmente no son funcionales se produce una importante alteración de la ventilación/perfusión que conlleva una marcada ineficiencia ventilatoria. Esta situación, asociada a la llegada temprana al UA, implica la necesidad de ventilar más para obtener  $\text{O}_2$  y eliminar  $\text{CO}_2$  con el consiguiente aumento de los  $\text{Eq O}_2$  y  $\text{Eq CO}_2$  (Figura 2B), así como la alteración en la cinética de las  $\text{Pet}^{22}$  (Figura 2C). El incremento desproporcionado de la ventilación con respecto al grado de esfuerzo realizado que sufren estos pacientes es responsable de su síntoma más importante: la disnea.

La serie más larga de pacientes con HAP donde se ha descrito esta fisiopatología es la de Sun y col.,<sup>3</sup> con 53

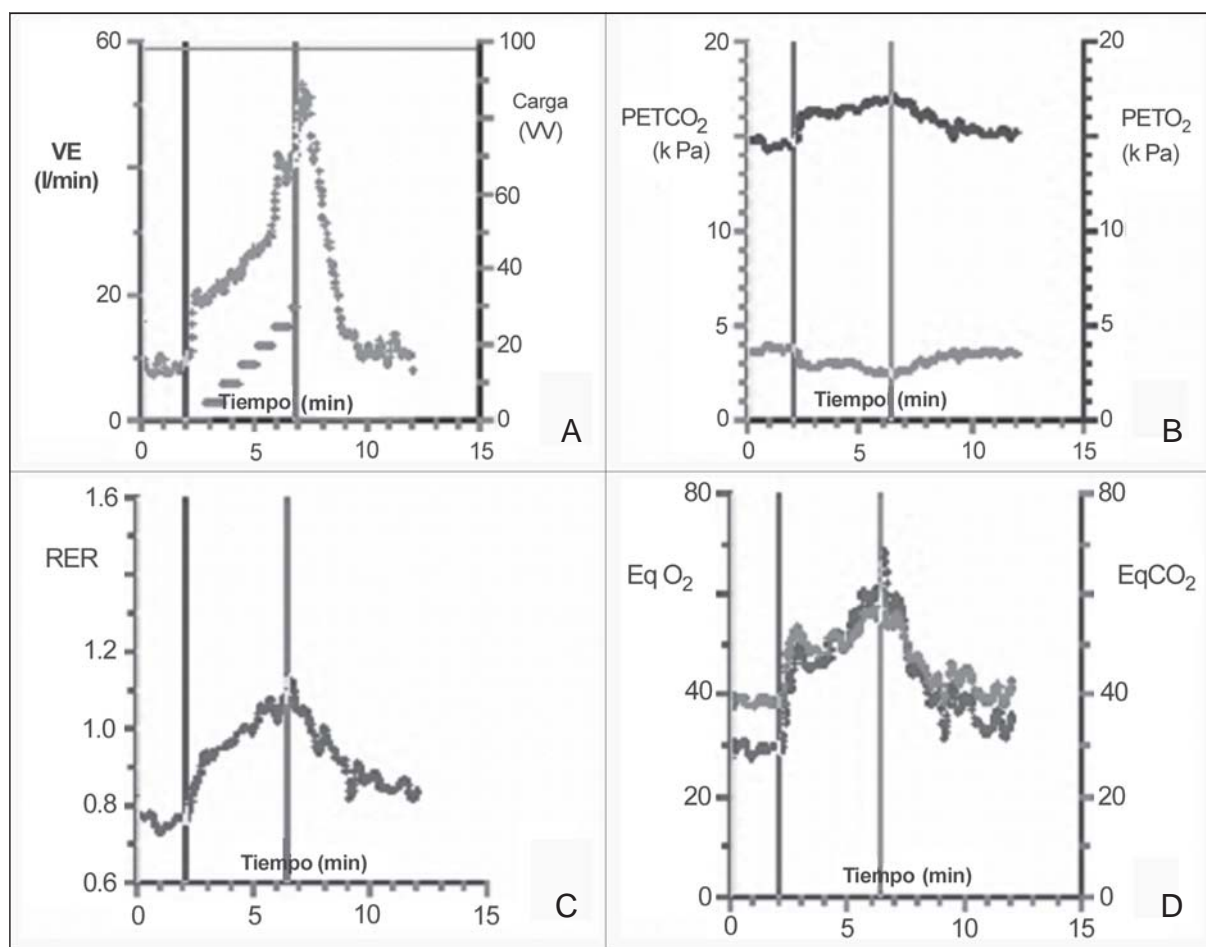


Figura 3. Morfología de los parámetros ergoespirométricos en una paciente de 31 años con HAP y FOP. Se aprecia cómo al inicio del ejercicio, cuando comienza el cortocircuito derecha-izquierda a través del FOP, se produce un brusco incremento en la  $\text{Ve}$  (A),  $\text{Pet O}_2$  (B),  $\text{RER}$  (C) y  $\text{Eq CO}_2$  y  $\text{O}_2$  (D), así como descenso de las  $\text{Pet CO}_2$  (B). El  $\text{VO}_2$  pico fue de 16.4 ml/kg/min (49% del predicho) y la  $\text{Sat O}_2$  descendió del 95% al 71%.



pacientes con HAP grave idiopática (presión pulmonar media de  $64 \pm 18$  mm Hg), en CF III. La edad media era de  $42 \pm 12$  años y el 89% eran mujeres. El  $VO_2$  pico medio fue de 780 ml/min (44% del teórico); el  $VO_2$  en el UA, de 600 ml/min (59% del teórico) y el pulso de  $O_2$ , 5.8 ml (58% del teórico). El valor del Eq  $CO_2$  en el UA fue de 50 (172% del teórico). En la serie de Yasunobu y col.,<sup>22</sup> con 52 pacientes con HAP idiopática se aprecia cómo los valores de Pet  $CO_2$  basales, en el UA y en el pico se reducen proporcionalmente al grado de reducción del  $VO_2$  pico. Además se observó una clara alteración de su cinética en los casos con mayor gravedad clínica y hemodinámica: en lugar de aumentar desde el valor basal hasta el UA disminuían de forma proporcional a la magnitud del descenso del valor del  $VO_2$  en el UA.

Es muy importante tener siempre en cuenta, en cada paciente, los valores teóricos estimados para personas de su mismo sexo y parámetros antropométricos.<sup>12,17</sup> El valor porcentual respecto del teórico alcanzado nos permitirá comparar grupos de población y estimar la evolución con el tratamiento.

Cuando se ha comparado el comportamiento en la PECP de enfermos con disfunción grave del ventrículo izquierdo y el de pacientes con HAP con un mismo grado de limitación funcional (según CF y PC6M), la principal diferencia se encuentra a nivel de los parámetros indicativos de eficiencia ventilatoria. Así, mientras que no se hallaron diferencias en el porcentaje del  $VO_2$  máximo predicho alcanzado ni del UA, los pacientes con HAP presentaban valores mayores del Eq  $CO_2$  en UA ( $58 \pm 3$  vs.  $44 \pm 3$ ), así como índices subjetivos de disnea más elevados.<sup>23</sup> Respecto a la Pet  $CO_2$ , ambos grupos parten de valores basales bajos. Sin embargo, mientras que su cinética en la disfunción ventricular izquierda remeda la de individuos normales, en los pacientes con HAP disminuye desde el valor basal hasta el pico, siendo la disminución tanto mayor como mayor sea la ineficiencia ventilatoria, y por tanto, el deterioro funcional.<sup>22</sup>

Se estima que entre el 20% y el 34% de la población tiene un foramen oval permeable (FOP). Los pacientes con HAP y FOP presentan mayor grado de hipoxia y de intolerancia al esfuerzo. Recientemente se ha descrito su característico comportamiento en la PECP, secundario al cortocircuito derecha-izquierda a través del FOP (que puede estar presente basalmente o iniciarse con el esfuerzo, cuando la presión en la aurícula derecha supera a la de la izquierda)<sup>24</sup> y que se manifiesta, sobre todo, sobre los parámetros de eficiencia ventilatoria. Así, en el momento en el que comienza el flujo derecha-izquierda, sangre venosa cargada de  $CO_2$  e  $H^+$  pasa a la circulación arterial estimulando los quimiorreceptores de los cuerpos carotídeos y desencadenando un aumento brusco de la ventilación

**Tabla 1.** Resultados: media  $\pm$  desviación estándar. T6M (prueba de caminata de 6 minutos),  $VO_2$  pico (consumo de oxígeno pico), UA (umbral anaeróbico),  $VO_2/FC$  pico (consumo de oxígeno/frecuencia cardíaca, pulso de oxígeno, pico), inTAS (incremento de la tensión arterial sistólica: tensión arterial sistólica final - tensión arterial sistólica inicial), Eq  $CO_2$  en UA (equivalente de  $CO_2$  en umbral anaeróbico), Pet  $O_2$  en UA (presión parcial al final de la espiración en el umbral anaeróbico), Pet  $CO_2$  en UA (presión parcial de  $CO_2$  en umbral anaeróbico).

T6M	478 $\pm$ 75 m
$VO_2$ pico	17.8 $\pm$ 3.9 ml/kg/min
UA	12 $\pm$ 2.2 ml/kg/min
$VO_2/FC$ pico	8.6 $\pm$ 2.4 ml
inTAS	39.5 $\pm$ 20 mm Hg
Eq $CO_2$ en UA	40 $\pm$ 12
Pet $O_2$ en UA	116 $\pm$ 19 mm Hg
Pet $CO_2$ en UA	28 $\pm$ 9 mm Hg

**Tabla 2.** Correlaciones PC6M y parámetros ergoespirométricos. El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS 14.0 de Windows® Evaluation Version. La correlación entre variables cuantitativas se analizó mediante el coeficiente de correlación de Pearson (r). El nivel de significación fue de 0.05.

	$VO_2$ pico	AT	$VO_2/FC$ pico	inTAS	Eq $CO_2$ en UA	Pet $O_2$ en UA	Pet $CO_2$ en UA
r	0.69	0.41	0.43	0.36	-0.21	-0.03	0.23
p	< 0.0001	0.001	0.001	0.005	0.1	0.8	0.2

(Figura 3A). Este fenómeno se plasma en los siguientes parámetros: 1) al aumentar la ventilación, el intercambio gaseoso en el alvéolo ha de ocurrir en menos tiempo, por lo que el aire espirado lleva más  $O_2$  (pasa menos del alvéolo a la sangre) y menos  $CO_2$  (pasa menos de la sangre al alvéolo), lo que se manifiesta en un brusco aumento de la Pet  $O_2$  y una disminución de la Pet  $CO_2$  (Figura 3B); 2) aumento brusco del RER (al aumentar el cociente  $VCO_2/VO_2$ ) al ser el  $CO_2$  más soluble en sangre y tejidos y por tanto más dependiente de la ventilación (Figura 3C) y 3) incremento del Eq  $O_2$  ( $Ve/VO_2$ ) y más moderado del Eq  $CO_2$  ( $Ve/VCO_2$ ) debido al aumento de la ventilación y a que la sangre al pasar por los alvéolos descarga más  $CO_2$  por su mayor solubilidad (aumenta el denominador del cociente) que  $O_2$  carga (al estar la hemoglobina saturada) (Figura 3D). Frecuentemente se asocia una disminución de la saturación de  $O_2$ . La magnitud de estas alteraciones es variable y depende del tamaño del cortocircuito. El resto de los parámetros ergoespirométricos no presenta diferencias significativas con respecto a los pacientes sin FOP en similar situación funcional.

### Implicaciones de la PECP en la HAP

Los complejos mecanismos fisiopatológicos que explican la incapacidad funcional en la HAP se entienden mejor gracias a la PECP. Además, ha demostrado ser segura, fiable y reproducible en la HAP tanto en niños<sup>25</sup> como en adultos, incluyendo pacientes con grave intolerancia al ejercicio.<sup>26</sup> Sin embargo, aunque ampliamente empleada en la insuficiencia cardíaca izquierda, su complejidad limita su utilización en la HAP pese a las no pocas limitaciones de la PC6M.

Al analizar la correlación entre las variables de la PECP y la PC6M descrita en la literatura encontramos resultados discordantes. Miyamoto y col.<sup>11</sup> hallaron una fuerte correlación entre la PC6M y el  $VO_2$  pico ( $r = 0.7$ ;  $p < 0.001$ ) y pulso de  $O_2$  ( $r = 0.57$ ;  $p < 0.01$ ) así como con variables relacionadas con la ineficiencia ventilatoria ( $VE-VCO_2$  slope, equivalente al Eq  $CO_2$  ( $r = -0.66$ ;  $p < 0.001$ )). En un estudio multicéntrico posterior que pretendía demostrar la eficacia de un fármaco, se pusieron de manifiesto diversas discrepancias entre ambas pruebas.<sup>13</sup> Cuando mejoró la experiencia de los centros en la realización de la prueba y, sobre todo, cuando se ajustó la PC6M al peso del paciente (PC6M x peso) y se utilizaron los valores porcentuales según los valores teóricos de los parámetros de la PECP, la correlación entre PC6M y parámetros derivados de GC mejoró. Sin embargo no se demostró correlación significativa entre la PC6M, tanto en valor absoluto, como corregido por el peso y variables dependientes de la ineficiencia ventilatoria (Eq  $CO_2$ ).<sup>14</sup>

Respecto de los parámetros hemodinámicos, Miyamoto y col.<sup>11</sup> demostraron en una serie de 43 pacientes con HAP que la PC6M tenía correlación, aunque modesta, con el GC ( $r = 0.48$ ;  $p < 0.05$ ) y las RVP ( $r = -0.49$ ;  $p < 0.05$ ), no así con la PAPm. Posteriormente, Yasunobu y col.,<sup>22</sup> con un número inferior de pacientes ( $n = 29$ ) hallan que a mayor valor de PAPm menor  $VO_2$  pico ( $r = -0.59$ ;  $p < 0.001$ ) y

mayor ineficiencia ventilatoria (Eq CO<sub>2</sub> en UA:  $r = 0.45$ ;  $p < 0.05$  y Pet CO<sub>2</sub> basal, en UA y pico de  $r = -0.51$  a  $-0.53$ , con  $p < 0.005$ ).

Los parámetros ergoespirométricos, tanto los relacionados con GC como con eficiencia ventilatoria, también guardan correlación con la CF estimada por los clínicos. Esta correlación mejora si se consideran los porcentajes alcanzados con respecto a los valores teóricos: VO<sub>2</sub> pico,  $r = -0.49$ ;  $p < 0.0001$ ; VO<sub>2</sub> pico % del predicho:  $r = -0.54$ ;  $p < 0.0001$ ; UA  $r = -0.44$ ;  $p < 0.001$ ; UA % del predicho:  $r = -0.45$ ;  $p < 0.0001$ ; Eq CO<sub>2</sub> en UA,  $r = 0.44$ ;  $p < 0.001$ .<sup>3</sup>

La PECP también ha demostrado tener implicaciones pronósticas, aunque los estudios publicados hasta la fecha son todavía escasos:<sup>27</sup> en un grupo de 86 pacientes con HAP idiopática en CF III, la ausencia de incremento de la TA sistólica por encima de 120 mm Hg o la presencia de un VO<sub>2</sub> pico inferior a 10.4 ml/kg/min ha demostrado en análisis multivariados relacionarse con un incremento de la mortalidad. El valor del Eq CO<sub>2</sub> es un parámetro considerado de gran importancia en la estratificación pronóstica de los pacientes con disfunción ventricular izquierda, de tal forma que los pacientes con valores  $> 35$  son considerados de mal pronóstico.<sup>18,19</sup> Sin embargo, hasta la fecha, en la HAP sólo ha demostrado ser predictor de supervivencia en un solo trabajo y en análisis univariado.<sup>27</sup> Se precisan más estudios que demuestren su papel pronóstico aisladamente y en combinación con el resto de los parámetros ergoespirométricos.

Por otro lado, el resultado de estos estudios deber ser interpretado con cuidado ya que se utilizan valores de VO<sub>2</sub> absolutos. Por ejemplo, las implicaciones pronósticas no son las mismas para una mujer de 56 años, 62 kg y altura de 152 cm, con un VO<sub>2</sub> pico de 1 035 ml/min (16.7 ml/kg/min) que para una joven de 17 años, 49 kg y altura de 162 cm, con un consumo pico de 808 ml/min (16.5 ml/kg/min). Aparentemente ambos tienen el mismo VO<sub>2</sub> por kg de peso, pero mientras que para la mujer representa un 76% de su VO<sub>2</sub> predicho, para la joven es sólo del 48%.

### Experiencia de nuestro grupo

La Unidad de HAP de nuestro hospital es una de las unidades de referencia de España en esta patología. Clásica-

mente, la valoración de la capacidad de ejercicio de nuestros pacientes se ha realizado mediante la PC6M. Recientemente hemos incorporado la PECP en el protocolo diagnóstico inicial y de seguimiento. A continuación, exponemos brevemente el comportamiento de nuestros pacientes en la PECP y lo comparamos con los hallazgos en la PC6M.

Nuestra serie consta de 61 pacientes consecutivos (42 de ellos mujeres) con edad media de  $42 \pm 11$  años con HAP grave. Treinta y cinco (57.4%) presentaban HAP idiopática, 13 (21.3%) HAP relacionada con el síndrome de aceite tóxico y 9 (14.8%) HAP en el contexto de enfermedades del tejido conectivo. Todos presentaban HAP grave, la presión pulmonar media era de  $64 \pm 16$  mm Hg, y estaban en tratamiento específico para HAP (tiempo medio de tratamiento  $53 \pm 29$  meses; 34 de ellos [55.7%], estaban en tratamiento combinado). Dieciocho (29.5%) de los pacientes se encontraban en CF I, 34 (55.7%) en CF II y 9 (14.8%) en CF III. Los pacientes fueron sometidos a PC6M y PECP, tras 4 horas de reposo relativo, el mismo día. Todos ellos firmaron el consentimiento informado.

La PECP se realizó en cicloergómetro con freno electromagnético. El protocolo de esfuerzo empleado partía de una carga basal de 0 W con incrementos de 5 W/45 segundos. Se mantuvo registro electrocardiográfico y de pulsioximetría continuos así como toma de TA cada 2 minutos. El análisis de gases en aire espirado se realizó *breath by breath* con valores medios cada 15 segundos (equipo Oxycom, Erich Jaeger®).

Los resultados de la PC6M y de la PECP se describen en la Tabla 1. No se produjo ninguna complicación en la realización de las PECP. Posteriormente estimamos la correlación entre los principales parámetros ergoespirométricos con la PC6M. Los resultados se ofrecen en la Tabla 2. Como vemos, la PC6M se correlaciona con parámetros derivados de GC, no así con los que expresan ineficiencia ventilatoria. La PECP se perfila como una herramienta más completa en el estudio de la capacidad funcional de los pacientes con HAP, al identificar los mecanismos fisiopatológicos subyacentes a la limitación de la capacidad de ejercicio.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2009  
www.siic.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

- De Marco T, McGlothlin D. Managing right ventricular failure in pulmonary artery hypertension: an algorithmic approach. *Advances in Pulmonary Hypertension* 4:16-26, 2005.
- Oudiz RJ. The role of exercise testing in the management of pulmonary arterial hypertension. *Sem Resp Crit Car Med* 26(4):379-84, 2005.
- Sun XG, Hansen JE, Oudiz RJ, Wasserman K. Exercise pathophysiology in patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation* 104:429-35, 2001.
- McLaughlin V, Presberg KW, Doyle RL, Abman SH, McCrory D, Fortin T, et al. Prognosis of pulmonary arterial hypertension. *Chest* 126:785-92S, 2004.
- Raphael C, Briscoe C, Davies J, Ian Whinnett J, Manistry C, Sutton R, et al. Limitations of New York Heart Association functional classification system and self-reported walking distances in chronic heart

failure. *Heart* 93(4):476-82, 2007.

- Enright PL, Sherrill DL. Reference equations for the six-minute walk in healthy adults. *Am J Respir Crit Care Med* 158:1384-87, 1998.
- Guazzi M, Opasich C. Functional evaluation of patients with chronic pulmonary hypertension. *Ital Heart J* 6(10):789-94, 2005.
- Torbicki A, Kurzyrna M. Pulmonary arterial hypertension: evaluation of the newly diagnosed patient. *Sem Resp Crit Care Med* 26(4):372-8, 2005.
- Frost AE, Langleben D, Oudiz R, Hill N, Horn E, McLaughlin V, et al. The 6-minute walk test (GMW) as an efficacy endpoint in pulmonary arterial hypertension clinical trials: demonstration of a ceiling effect. *Vascular Pharmacology* 43:35-39, 2005.
- Hoeper MM, Oudiz RJ, Peacock A, Tapson VF, Haworth SG, Frost AE, et al. End points and clinical trial designs in pulmonary arterial hypertension: clinical and regulatory perspectives. *J Am Coll Cardiol*

43(12 Suppl S):48 S-55S, 2004.

- Miyamoto S, Nagaya N, Satoh T, Kyotani S, Sakamai F, Fujita M, et al. Clinical correlates and prognostic significance of six-minute walk test in patients with primary pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 161:487-92, 2000.
- Wasserman K, Hansen JE, Sue DY, Stringer WW, Whipp BJ. Principles of exercise testing and interpretation. 4th ed. Baltimore, Md: Lippincott Williams & Wilkins; 2004.
- Barst RJ, Langleben D, Frost A, Horn EM, Oudiz R, Shapiro S, et al. Sitaxsentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 169:441-7, 2004.
- Oudiz RJ, Barst RJ, Hansen JE, Sun XG, Garofano R, Xu X, et al. Cardiopulmonary exercise testing and six-minute walk correlations in pulmonary arterial hypertension. *Am J Cardiol* 99:123-6, 2006.

# Hepatitis B, VIH y trasplante hepático

## *Hepatitis B, HIV and liver transplantation*

(especial para SIIC © Derechos reservados)

«El VIH y el VHB comparten las mismas vías de transmisión, por lo que es frecuente su coexistencia. En trabajos epidemiológicos hechos en nuestro país se halló hasta un 58% de sujetos con anti-HBc positivo en pacientes VIH+. En las personas coinfectadas que presentaron la enfermedad en la era previa a la difusión de la TARGA o que actualmente no accedieron a ésta o muestran varias mutaciones de resistencia, se comprueba una mayor tasa de evolución a la cronicidad en comparación con los pacientes mono infectados por el VHB.»

**Dra. Teresa Schroder**  
Médica Infectóloga. Médica de Planta, Unidad 4, Hepatopatías Infecciosas, Hospital de Enfermedades Infecciosas "Francisco J. Muñiz", Buenos Aires, Argentina

**Prof. Dr. Marcelo Corti**  
Médico Infectólogo. Jefe de División VIH/SIDA Hospital de Enfermedades Infecciosas "Francisco J. Muñiz", Buenos Aires, Argentina

### Introducción

La mayor supervivencia de los sujetos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) desde que comenzaron a utilizarse las terapias antirretrovirales de gran actividad (TARGA) contra esta infección ha puesto en evidencia la importancia de las coinfecciones por los virus de las hepatitis B y C, que se han convertido en la actualidad en una de las causas más importantes de morbilidad en estos pacientes. En la medida en que las terapias antirretrovirales permiten que los individuos con enfermedad VIH/sida vivan más tiempo, la cirrosis hepática por el virus de la hepatitis B (VHB) y el virus de la hepatitis C y sus complicaciones se han transformado en una causa muy importante de mortalidad en la población coinfectada.

Desde el punto de vista epidemiológico es importante saber que en la actualidad existen aproximadamente 33.2 millones de personas infectadas por el VIH (intervalo 30.6-36.1 millones), con 30.8 millones de adultos (50% mujeres) y 2.5 millones de menores de 15 años y alrededor de 400 millones de infectados crónicamente por el VHB. Estos últimos presentan alto riesgo de fallecer por complicaciones de la cirrosis o por hepatocarcinoma. El VHB es anualmente la causa de muerte de 1.2 millones de individuos en todo el mundo debido al cáncer de hígado.

En Latinoamérica existen entre 4 y 6 millones de personas infectadas por el VHB. Las personas coinfectadas por el VIH tienen 3 a 6 veces más riesgo de presentar hepatitis crónica por VHB que aquellas mono infectadas por el retrovirus. Un estudio efectuado en Buenos Aires en 1999 demostró una prevalencia de infección crónica por VHB en pacientes VIH positivos del 14.5%.

### SIIC: ¿Qué características comunes tienen ambos virus?

MC: Además de compartir sus vías de transmisión y, a pesar de que el VIH es un virus ARN y el VHB es un virus ADN, los dos se integran al genoma de la célula huésped, que son los linfocitos T CD4+ y los hepatocitos, respectivamente. Además, ambos utilizan la transcriptasa inversa para su replicación intracelular y, por esta razón, son susceptibles a la actividad de los fármacos antivirales que tienen esta enzima como blanco –los inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de los nucleósidos y nucleótidos–, pero pueden desarrollar mutaciones de resistencia a dichas drogas que invaliden su uso frente a ambos patógenos.

### SIIC: ¿Cuál es la historia natural de la infección por el VHB?

TS: La infección por el VHB cursa en forma autolimitada en el 95% de las personas que la adquieren en la edad adulta,

en el otro 5% se hace crónica y puede evolucionar hasta la cirrosis o el cáncer de hígado. El curso crónico es predominante cuando la infección se produce en el recién nacido, revirtiéndose las cifras progresivamente, entre autolimitación y cronicidad, a medida que se avanza hacia la infancia, la adolescencia y, finalmente, la edad adulta.

### SIIC: ¿Qué marcadores serológicos se utilizan para evaluar a los pacientes con infección por el VHB?

TS: Existen varios marcadores en suero que permiten establecer en qué etapa de la enfermedad se encuentra el paciente infectado por el VHB. El antígeno de superficie (HBsAg), el anticuerpo contra el antígeno del core (HBcAc), el antígeno e (HBeAg) y su anticuerpo (anti-HBe). El nivel de transaminasas, la carga viral (ADN del VHB) en plasma, la biopsia hepática y el genotipo viral completan la estratificación del paciente infectado por el VHB.

### SIIC: ¿De qué manera modifica la infección por el VIH la historia natural de la infección por el VHB?

MC: La historia natural de la hepatitis crónica por VHB resulta modificada por la infección por VIH. El aclaramiento espontáneo de la infección se reduce y aumentan los niveles de replicación viral, incrementándose la velocidad de progresión de la fibrosis hepática, con el consecuente aumento de las descompensaciones hepáticas y de la mortalidad en estos pacientes. Los factores que se asocian a un mal pronóstico de la infección por VHB en pacientes coinfectados por VIH son: mayor edad, bajos recuentos de CD4, persistencia de HBeAg y niveles elevados de ADN del VHB en plasma.

### SIIC: ¿Qué importancia tiene el nivel de carga viral plasmática del VHB?

TS: En este sentido, está comprobado que más allá del valor de las transaminasas, el riesgo de evolucionar hacia un hepatocarcinoma se incrementa cuando la carga viral es más elevada. Los niveles elevados de ADN viral en pacientes con infección crónica por VHB se asocian con una progresión más rápida de la hepatopatía.

### SIIC: ¿Qué importancia clínica y epidemiológica tiene la coinfección VHB/VIH?

MC: El VIH y el VHB comparten las mismas vías de transmisión, por lo que es frecuente su coexistencia. En trabajos epidemiológicos hechos en el país se comprobó hasta un 58% de sujetos con anti-HBc positivo en pacientes VIH+. En los sujetos coinfectados que presentaron la enfermedad en la era previa a la difusión de la TARGA o que actualmente no ac-

cedieron a ésta o presentan múltiples mutaciones de resistencia, se comprueba una mayor tasa de evolución a la cronicidad en comparación con los pacientes mono infectados por el VHB (14% vs. 5%). En este escenario, también se observan niveles de viremia más elevados, mayor frecuencia de evolución a la cirrosis y mayor riesgo de mortalidad por insuficiencia hepática terminal. En la era posterior a la TARGA se ven hepatopatías vinculadas con la reconstitución inmune, como también la aparición de resistencia del VHB a drogas de acción dual (aquellas que actúan contra ambos virus) o recaídas por el VHB cuando se suspende la TARGA que incluía alguno de estos fármacos.

### **SIIC: ¿De qué manera modifica el VHB la historia natural de la infección por el VIH?**

TS: Este punto es controvertido y si bien algunos trabajos aseguran que la evolución al sida se acorta o el impacto en el recuento de CD4 es mayor, esto no está ampliamente aceptado. Lo que se ha demostrado es una mayor hepatotoxicidad vinculada a la TARGA. De todas maneras, el efecto de la coinfección por estos dos virus sobre la mortalidad asociada con complicaciones de la enfermedad hepática ha sido demostrado en diversos estudios. El riesgo de mortalidad relacionada con la hepatopatía es 14 veces mayor en individuos coinfectados en comparación con aquellos mono infectados por el VHB.

### **SIIC: ¿Cuál es la prevalencia de infección activa por VHB en los pacientes VIH+?**

MC: Todos los pacientes infectados por el VIH deben ser evaluados con HBsAg y anti-HBc; asimismo, debe recabarse información sobre vacunación para hepatitis B. A aquellos con HBsAg detectable, además de completar los estudios serológicos y virológicos, se les debe solicitar la detección de anticuerpos contra el virus Delta (anti-VHD). La presencia aislada de anti-HBc debe hacer sospechar infección oculta por VHB. La infección por este virus es prevalente en el mundo entero, y resulta especialmente frecuente en individuos portadores del VIH, debido a que comparten los mismos mecanismos de transmisión. La infección por el VHB afecta aproximadamente al 10% de los enfermos infectados por el retrovirus. La medición de la carga viral para VHB, mediante detección cuantitativa de ADN viral, se considera en la actualidad parte de la evaluación habitual de estos pacientes coinfectados. El estudio se complementa con una ecografía abdominal y, de acuerdo con los hallazgos ultrasonográficos, con una biopsia hepática para determinar el grado de inflamación y la etapa de fibrosis.

### **SIIC: ¿A qué se denomina hepatitis B oculta?**

TS: La hepatitis B oculta se define como la presencia de ADN del VHB detectable en sangre, usualmente en niveles bajos, en pacientes con HBsAg negativo y anti-HBc positivo. Esta situación es más frecuente en los sujetos coinfectados por el VIH que en pacientes mono infectados. Su significado en términos de pronóstico e historia natural aún es incierto.

### **SIIC: ¿Con qué fármacos se cuenta en la actualidad para el tratamiento de la infección por el VHB?**

TS: Los fármacos activos contra el VHB se pueden clasificar de acuerdo con su mecanismo de acción en: 1) inmunomoduladores, que estimulan la respuesta inmune del hospedero para que logre eliminar el virus, entre los cuales se incluye el interferón alfa pegilado, y 2) los agentes antivirales que suprimen la replicación viral, como la lamivudina, el adefovir dipivoxilo, el entecavir, el tenofovir y la emtricitabina.

### **SIIC: ¿Qué antivirales tienen actividad frente a ambos virus?**

MC: La lamivudina, la emtricitabina y el tenofovir. Este último, un análogo nucleótido de la transcriptasa inversa, fue aprobado

para el tratamiento de sujetos infectados por VIH en 2001 y recientemente la FDA de los EE.UU. confirmó su aprobación para tratar la infección por VHB. Se trata de un inhibidor de la ADN polimerasa del VHB que se administra en una sola dosis por vía oral.

### **SIIC: ¿Cuáles son las características farmacológicas de las drogas con actividad frente a ambos virus?**

MC: De los análogos de los nucleósidos, la lamivudina suprime la replicación de ambos virus por inhibición de la transcriptasa inversa o retrotranscriptasa. Su eficacia quedó demostrada hace ya varios años, pero en ambas infecciones se ve limitada en el largo plazo por la selección de mutaciones de resistencia en el gen de la polimerasa. La frecuencia de estas mutantes denominadas YMDD frente al VHB, es mayor en los sujetos VIH positivos, con una incidencia anual del 20% y que alcanza una proyección del 90% a los 4 años, lo cual prácticamente inhabilita su uso luego de este período. La asociación con tenofovir o adefovir evita o retrasa la aparición de cepas resistentes del VHB.

La emtricitabina es la otra droga de esta clase con actividad frente a ambos patógenos. Tiene un perfil de actividad y resistencia muy similar a la anterior. La incidencia de mutantes YMDD es de aproximadamente 12% luego de un año de tratamiento.

Los otros fármacos son los análogos de los nucleótidos y, entre ellos, el tenofovir es el que muestra actividad frente a ambos patógenos. Es un análogo nucleotídico con actividad frente a cepas de ambos virus resistentes a lamivudina. La combinación de tenofovir con lamivudina parece muy superior a cualquiera de ellos como monoterapia. De esta manera, en pacientes coinfectados y sin aún tratamiento para ambos virus, debería contemplarse que la TARGA incluyera ambas drogas.

### **SIIC: ¿Cuáles son las características farmacológicas de las drogas que actúan sólo contra el VHB?**

TS: El adefovir fue el primer análogo nucleotídico aprobado para el tratamiento de la infección por el VHB. La dosis diaria en pacientes VIH+ es de 10 mg/día, con la que no tiene efecto sobre el VIH ni produce toxicidad renal. En general se indica como monoterapia en pacientes sin indicación de TARGA y con hepatitis grave, a pesar de que podría seleccionar la mutación K65R de resistencia al VIH que inutilizaría las opciones del tenofovir y abacavir para la TARGA.

El entecavir es un análogo de la desoxiguanosina con actividad específica frente al VHB y sin acción alguna ante el VIH. Es uno de los fármacos más potentes frente al VHB, con un buen perfil de seguridad pero con menor respuesta en pacientes con resistencia a la lamivudina. En los individuos infectados por estas cepas, incluidos los VIH positivos, la dosis recomendada es de 1 mg/día en lugar de la habitual de 0.5 mg/día que se indica en sujetos que no han recibido terapia. No tiene interacciones con fármacos que se metabolizan por el sistema enzimático citocromo P-450 y su perfil de efectos adversos es bajo.

### **SIIC: ¿Cuáles son los objetivos del tratamiento de la infección por el VHB en los pacientes con coinfección por VIH?**

TS: El objetivo ideal y más ambicioso del tratamiento es lograr la erradicación viral definitiva y disminuir el riesgo de progresión de la inflamación y la fibrosis hepática. Estas metas no siempre se pueden alcanzar por lo que, en ocasiones, un objetivo más realista es mantener la replicación viral controlada en un nivel que disminuya la inflamación hepática y reduzca el riesgo de progresión del daño hepático.

### **SIIC: ¿Cuáles son las indicaciones de tratamiento de la hepatitis B en pacientes coinfectados por el VIH?**

MC: En aquellos sujetos sin indicación de terapia antirretroviral contra el VIH, es decir con la infección por di-



cho virus controlada, con buenos recuentos de linfocitos T CD4+, las indicaciones de tratamiento de la infección por VHB son similares a las de los pacientes mono infectados. En general, el tratamiento se inicia cuando la evaluación demuestra que la enfermedad hepática está activa y es progresiva. Esto se determina de acuerdo con las manifestaciones clínicas, la evolución de los niveles de las transaminasas y, en forma mucho más directa, con la información que aporta la histopatología a través de la biopsia hepática. Se recomienda considerar la terapia si la biopsia muestra fibrosis moderada o avanzada, asociada a inflamación moderada o intensa. La medición de la carga viral de VHB también se considera para la decisión de iniciar el tratamiento.

En cuanto al uso de antivirales orales, se deben elegir aquellos fármacos sin actividad contra el VIH, para evitar la aparición de mutaciones de resistencia contra el retrovirus. El adefovir en dosis de 10 mg/día es la droga que más frecuentemente se emplea en este escenario. Otros antivirales sin actividad anti-VIH son la clevidina y la telbivudina. Es muy probable que estos agentes pasen a ser el tratamiento de primera elección en este contexto.

En cambio, en aquellas personas que requieren terapia para ambas infecciones se presenta el escenario más complicado. Los pacientes que están en tratamiento antirretroviral representan la situación más compleja debido a que con frecuencia tienen mutaciones de resistencia a algunos antivirales, puede haber interacciones farmacológicas y pueden presentar manifestaciones de lo que se conoce como síndrome de reconstitución inmune asociado a la TARGA. En general, la recomendación en pacientes que requieren iniciar TARGA es elegir una combinación que incluya drogas con máxima actividad contra ambos virus. El empleo de tenofovir parece en estos casos lo más adecuado. La combinación de dos drogas con acción dual contra el VHB y el VIH es lo ideal en este contexto, lo que puede lograrse con el uso de tenofovir asociado a emtricitabina.

Una situación frecuente en la práctica clínica es encontrar pacientes coinfectados que han recibido lamivudina como parte de su tratamiento antirretroviral. La gran mayoría de estos enfermos presentan la mutación M184V en el sitio activo de la polimerasa que confiere resistencia del VIH al efecto no sólo de la lamivudina, sino también de la emtricitabina.

En estos pacientes se recomienda la modificación de su esquema antirretroviral, sustituyendo un inhibidor de la transcriptasa inversa nucleósido por tenofovir. Este último ha demostrado actividad frente a cepas de VHB resistentes a los nucleósidos más antiguos como la lamivudina e incluso al entecavir. Otras alternativas incluyen la adición de adefovir en dosis de 10 mg/día o el uso de peginterferón.

### **SIIC: ¿De qué manera modifica la terapia antiviral contra el VHB la evolución de la hepatopatía?**

TS: El objetivo del tratamiento es suprimir la replicación y disminuir la posibilidad de aparición de cepas resistentes, y con ello evitar la evolución a la cirrosis, la insuficiencia hepática terminal y el cáncer de hígado.

### **SIIC: ¿Cuál es el porcentaje de pacientes que responden a la terapia contra el VHB?**

TS: No hay cifras exactas, y depende de la terapéutica utilizada, el tiempo de tratamiento, la carga viral inicial y el estado serológico HBeAg-anti-HBe.

### **SIIC: ¿Debe iniciarse conjuntamente el tratamiento de la infección por VIH?**

MC: Solamente si ambas infecciones virales requieren ser tratadas; en caso contrario deben usarse siempre drogas que no tengan acción dual (interferón pegilado, adefovir).

### **SIIC: En este caso, ¿qué drogas deberían seleccionarse para no generar mutaciones de resistencia en ambos patógenos?**

TS: El interferón alfa pegilado o el adefovir dipivoxilo son drogas que, según el caso, pueden actuar solamente contra el VHB. Si éstas no resultan adecuadas habría que considerar la posibilidad de adelantar el inicio de la TARGA en caso de que el paciente aún no la requiera.

### **SIIC: ¿Cuáles son los efectos adversos más comunes asociados con el tratamiento de la infección por el VHB en los pacientes coinfectados?**

TS: El interferón pegilado está contraindicado en caso de cirrosis descompensada y puede producir plaquetopenia, leucopenia, síndrome depresivo grave e hipotiroidismo.

En cuanto a los análogos nucleótidos/nucleósidos, no presentan mayores efectos adversos; en cambio sí hay que tener en cuenta el posible surgimiento de cepas con mutaciones de resistencia.

### **SIIC: ¿Qué efectos puede tener la reconstitución inmune asociada con la TARGA en estos pacientes coinfectados?**

MC: La reconstitución inmune asociada a la TARGA ofrece mayor posibilidad de seroconversión de HBeAg a anti-HBe. Sin embargo, y paradójicamente, representa un riesgo importante a considerar, ya que puede producir una exacerbación de la actividad inflamatoria hepática. Esto es particularmente importante si se tiene en cuenta que la patogenia del daño hepático por VHB está mediada por mecanismos inmunitarios. Es fundamental considerar esta posibilidad en pacientes que presentan una reactivación de la actividad inflamatoria hepática luego de comenzar o cambiar el tratamiento antirretroviral, y no confundir este efecto con hepatotoxicidad provocada por las drogas antirretrovirales.

### **SIIC: ¿Qué medidas de profilaxis son útiles en individuos coinfectados?**

MC: El VHB presenta mayor riesgo de contagio por vía sexual que el VIH. El hecho de que el paciente esté en tratamiento, incluso con cargas virales bajas o indetectables, no autoriza a abandonar la utilización de las medidas de protección (preservativo) necesarias para evitar la propagación de ambos virus.

Las parejas sexuales y aquellas personas que viven bajo el mismo techo deben ser vacunadas contra la hepatitis B. Además, todos los pacientes coinfectados por VHB/VIH deben ser evaluados para detectar la presencia de anticuerpos contra el virus de la hepatitis C. También se debe valorar la existencia de inmunidad contra el virus de la hepatitis A y vacunar si fuera necesario.

### **SIIC: ¿Qué lugar ocupa el trasplante hepático en estos pacientes?**

MC: El trasplante hepático, contraindicado en pacientes con infección por VIH hasta hace pocos años, ha comenzado a convertirse en una alternativa real de tratamiento para aquellos sujetos coinfectados en etapa de cirrosis descompensada e infección por VIH bien controlada con terapia antirretroviral (recuento de linfocitos T CD4+ > 100 células/μl) y carga viral indetectable (por debajo de 50 copias/ml).

Resúmenes de artículos originales recientemente aprobados que, por razones de espacio, no pudieron publicarse en la presente edición. Las versiones completas de los trabajos de Papelnet SIIC pueden consultarse libremente, hasta el 30 de junio de 2009, en las páginas de [www.sic.info](http://www.sic.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.

## El diagnóstico precoz es fundamental en la enfermedad de Parkinson

Carlos Andrés Juri Clavería, Columnista Experto de SIIC  
Institución: Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile

La enfermedad de Parkinson (EP) se caracteriza por la presencia de síntomas motores que aparecen cuando ha ocurrido una extensa pérdida de neuronas dopaminérgicas a nivel de la sustancia negra. En las últimas décadas diversos hallazgos mostraron que el inicio del proceso degenerativo tiene lugar varios años antes de la aparición de los síntomas, involucrando numerosos sistemas de neurotransmisión. Diversas manifestaciones clínicas como disfunción olfatoria, trastorno conductual del sueño REM, depresión y constipación, entre otras, preceden a la aparición de los síntomas motores. Además, las neuroimágenes han permitido reconocer algunos de los sujetos en riesgo de presentar EP a partir de síntomas tempranos o en portadores de mutaciones genéticas asociadas con la EP. En este artículo revisamos la información disponible sobre el diagnóstico en la etapa temprana de la EP, antes de los síntomas motores y cómo esta estrategia puede ser de utilidad en el mejor tratamiento de esta población de pacientes.

 **Artículo completo:** [www.sic.info/saludiciencia/165/333.htm](http://www.sic.info/saludiciencia/165/333.htm)  
Extensión aproximada: 8 páginas



## Octreotida: una alternativa médica eficaz para la acromegalia



Eugenia Resmini, Columnista Experta de SIIC  
Institución: University of Genova, Génova, Italia

Si bien la neurocirugía aún es considerada el tratamiento de primera elección para pacientes con acromegalia, la alta eficacia de los análogos de la somatostatina (AS) en el control de la hipersecreción hormonal y del crecimiento tumoral fomenta su empleo como terapia fundamental en determinados pacientes. El criterio principal para definir la respuesta clínica a los AS está basado en el control bioquímico de la enfermedad. En este artículo describimos el caso de un paciente con acromegalia tratado inicialmente con octreotida LAR (fórmula de liberación prolongada) y en quien el tumor de la glándula hipófisis desapareció luego de 18 meses de tratamiento; éste fue el primer caso de remisión radiológica completa de un tumor hipofisario durante el tratamiento de la acromegalia con octreotida LAR. Sin embargo, los mecanismos de acción de los AS en la inhibición del crecimiento tumoral y de la secreción hormonal no son conocidos en su totalidad, y los dos efectos podrían tener lugar independientemente uno del otro. Recientemente, hemos demostrado un caso de disminución masiva del tamaño del tumor en un paciente que presentaba un escaso control bioquímico de la enfermedad. Tal resultado coincide con la hipótesis que plantea que los efectos antitumorales de la octreotida podrían producirse independientemente de la actividad antihormonal de dicho fármaco.


 **Artículo completo:** [www.sic.info/saludiciencia/166/334.htm](http://www.sic.info/saludiciencia/166/334.htm)  
Extensión aproximada: 8 páginas

## La ultrasonografía cuantitativa de calcáneo en ancianos es útil para valorar el estado óseo



Francisco José Navas Cámara, Columnista Experto de SIIC  
Institución: Universidad de Valladolid, Valladolid, España

Mediante ultrasonografía cuantitativa de calcáneo (QUS) se valoró el estado óseo de una población de ancianos residentes en geriátricos, comprobando su capacidad para detectar cambios producidos en la evolución natural del hueso tras dos años de seguimiento, sin tratamiento específico. Además se analizó si la toma de simvastatina, prescrita como hipolipemiente, tiene repercusión sobre el estado del hueso valorado por QUS. Se trata de un estudio observacional analítico longitudinal, de 24 meses, sobre una población de 87 ancianos, 52 mujeres y 35 hombres. Se establecieron cuatro grupos de estudio: mujeres que no tomaban simvastatina (n = 39); mujeres que recibían simvastatina (n = 13); hombres que no tomaban simvastatina (n = 25) y varones que tomaban simvastatina (n = 10). Todos los valores de la QUS fueron mejores en los hombres que en las mujeres, al comienzo y al final del estudio. En el grupo de mujeres que no recibían simvastatina todas las variables, salvo BUA, indicaron que el estado del hueso era peor tras dos años de evolución, a diferencia de lo que ocurría en los demás grupos. Concluimos que la técnica QUS es útil a la hora de conocer el estado del hueso y valorar su evolución, en ancianos de edad avanzada residentes en geriátricos, que tienen pocas posibilidades de acceder a pruebas más sofisticadas. Por otra parte, los datos observados en los grupos que recibían simvastatina, aunque no permiten hacer afirmaciones categóricas, pueden servir de orientación para llevar a cabo trabajos con muestras más amplias, para comprobar la influencia de las estatinas en el metabolismo óseo.

 **Artículo completo:** [www.sic.info/saludiciencia/166/335.htm](http://www.sic.info/saludiciencia/166/335.htm)  
Extensión aproximada: 6 páginas

## Hacia una clasificación racional del síndrome de ovarios poliquísticos



Suhail A. R Doi, Columnista Experto de SIIC  
Institución: Kuwait University, Safat, Kuwait

Creemos que existen tres fenotipos clínicos del síndrome de ovarios poliquísticos (SOP) que representan distintas formas del mismo trastorno metabólico y que son el resultado de grados variados de disfunción metabólica. Las pacientes con disfunción neuroendocrina y ciclos irregulares (fenotipo A) tienen los grados más leves de hiperinsulinemia, contrariamente a las pacientes con fenotipo B (ciclos irregulares sin disfunción neuroendocrina), que padecen los grados máximos de hiperinsulinemia. Las mujeres con ciclos regulares y que no manifiestan disfunción neuroendocrina (fenotipo C) parecen tener grados intermedios de hiperandrogenemia y disfunción metabólica. Estos datos sugieren que el fenotipo clínico puede ser útil para decidir sobre la terapia y puede surgir, al menos en parte, de diferencias en el grado de disfunción metabólica.


 **Artículo completo:** [www.sic.info/saludiciencia/166/336.htm](http://www.sic.info/saludiciencia/166/336.htm)  
Extensión aproximada: 7 páginas

## Seguimiento de genes de virulencia de *Helicobacter pylori*



Apolinaria García Cancino, Columnista Experto de SIIC  
Institución: Universidad de Concepción, Concepción, Chile

**Introducción:** La detección de genes asociados a virulencia en *Helicobacter pylori* constituye un buen marcador genético para predecir riesgo de enfermedades asociadas a la persistencia del patógeno. **Objetivos:** Determinar la prevalencia de *cagA*, *vacA*, *babA2*, *iceA* y *dupA* en pacientes chilenos, durante 10 años de seguimiento. **Métodos:** Se analizaron las biopsias gástricas de 1 577 pacientes (183 niños) obtenidas entre enero de 2003 y diciembre de 2007, mediante PCR convencional y cultivo bacteriano. En 374 individuos positivos se investigó la prevalencia de *cagA*, *vacA* (*s1a*, *s1b*, *s2*, *m1*, *m2*, *i1* e *i2*), *babA2*, *iceA* (1 y 2) y *dupA*. **Resultados:** La prevalencia de *H. pylori* en adultos fue 48.7% y un 23.7% de los pacientes presentó más de un cepa bacteriana. La prevalencia por genes fue: *cagA* 29.4%, *vacAm1* 52.7%, *vacAm2* 61.8%, *vacAs1a* 46.5%, *vacAs1b* 28.3%, *vacAs2* 41.7%, *vacAi1* 30.9%, *vacAi2* 12.0%, *babA2* 3.5%, *iceA1* 30.5%, *iceA2* 61.2% y *dupA* 28.9%. Se observó un 90% de concordancia en la prevalencia de los genes *hpy*, *cagA*, *babA2*, *iceA* e *iceA2*, y un 67.6% para *vacAs1a*, cuando se comparó biopsia y cultivo como fuente de ADN. **Conclusiones:** La mayoría de los genes de virulencia han mantenido su prevalencia en el tiempo, excepto *vacAm1* y *babA2* que la han aumentado. Sin embargo, la prevalencia de *babA2* continúa siendo muy baja.

 **Artículo completo:** [www.siic.info/saludiciencia/166/337.htm](http://www.siic.info/saludiciencia/166/337.htm)  
Extensión aproximada: 9 páginas

## Bases neurobiológicas de la depresión



Luis Felipe Callado, Columnista Experto de SIIC  
Institución: Universidad del País Vasco, Lejona, España

La depresión es uno de los trastornos mentales que presenta una gran prevalencia, ya que afecta a cerca del 16% de la población general. Actualmente, la mayoría de los estudios coinciden en que este trastorno se produce por una interacción entre algún tipo de predisponente genético y diversos factores ambientales. Es por ello que la investigación de los mecanismos que median dicha interacción cobra vital importancia para conseguir avanzar en la comprensión de los mecanismos etiopatogénicos que originan el trastorno depresivo, y por ende para lograr herramientas más eficaces para su tratamiento y prevención. Durante las últimas décadas gran parte de los estudios sobre las bases neurobiológicas de la depresión evolucionaron a partir de dos grandes hipótesis, la teoría monoaminérgica y la teoría neurotrófica. El objeto del presente artículo es hacer una revisión de los hallazgos científicos que avalan ambas teorías.

 **Artículo completo:** [www.siic.info/saludiciencia/166/338.htm](http://www.siic.info/saludiciencia/166/338.htm)  
Extensión aproximada: 4 páginas

## Alcances y resultados del plan de erradicación de la poliomielitis en España



Gloria Trallero Masó, Columnista Experto de SIIC  
Institución: Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España

El Laboratorio Nacional de Poliovirus coordina la Red Española de Vigilancia de Parálisis Flácida Aguda desde 1998 y se

encarga de la caracterización de los poliovirus y otros enterovirus detectados, utilizando métodos de cultivo celular y moleculares. Durante el período 2004-2007 fueron evaluadas por la Red 31 871 muestras clínicas, de las que el 7% resultó positivo para enterovirus. De éstas, 655 (2%) correspondieron a 166 casos de parálisis flácida y sus contactos. Se detectaron 31 poliovirus, 12 de ellos vacunales, mientras que los otros 19 procedían de un caso importado de poliomielitis posvacunal y sus contactos, y fueron caracterizados como poliovirus derivado de vacuna tipo 2. Respecto de los enterovirus no polio, igual que en años anteriores, el serotipo dominante fue Echovirus 30. España debe mantener la infraestructura creada con el Plan de Erradicación de la Poliomielitis y continuar con la vigilancia e inmunización. También el Programa de Contención de los Poliovirus Salvajes en los Laboratorios debe seguir en activo para evitar reintroducciones accidentales. Las actividades que se realizan dentro de dicho plan han permitido detectar y caracterizar un poliovirus derivado de vacuna en un caso importado pero, además, contribuyen al estudio sistemático de las infecciones por enterovirus, mejorando los datos sobre su circulación y distribución.

 **Artículo completo:** [www.siic.info/saludiciencia/166/339.htm](http://www.siic.info/saludiciencia/166/339.htm)  
Extensión aproximada: 4 páginas

## Síndrome metabólico, el *continuum* cardioletal

Enrique Morales Villegas, Columnista Experto de SIIC  
Institución: Centro de Investigación Cardiometaabólica de Aguascalientes, Aguascalientes, México

Aquí se revisan algunos aspectos nuevos sobre el síndrome metabólico. La primera parte de este artículo analiza por qué la epidemia de síndrome metabólico, diabetes mellitus y enfermedad cardiovascular afecta en forma creciente a la población de países en vías de desarrollo. Específicamente se revisan las hipótesis que plantean la relación entre la resistencia a la insulina generada en el útero y la desnutrición intrauterina por desnutrición materno-fetal o disfunción placentaria. Ambas condiciones prenatales son problemas médico-económicos, muy frecuentes en poblaciones pauperizadas, que se traducen en altos índices de bajo peso al nacer. En la segunda parte de esta revisión se presentan nuevas pruebas epidemiológicas que sustentan la validez del síndrome metabólico como herramienta clínica diagnóstica y de pronóstico. Se hace especial énfasis en el artículo de Canoy y col., extraída del estudio epidemiológico de Norfolk. En esa publicación, los autores demuestran, en un diseño prospectivo con seguimiento de 9.1 años en más de 20 000 individuos, que el índice cintura abdominal/cadera, es el mejor marcador clínico de adiposidad corporal para la predicción de un evento cardiovascular. Este hallazgo epidemiológico tiene un gran valor clínico. Finalmente, en la tercera parte de esta puesta al día, se resumen los datos clave de investigación básica, sobre los mecanismos proinflamatorios de la obesidad abdominal (intercomunicación adipocito disfuncional-monocito). En forma complementaria se presenta información de reciente aparición, con foco en la adiponectina. Los mecanismos intrínsecos que hacen a la adiponectina una molécula cardioprotectora y cerebroprotectora son analizados en esta última sección.

 **Artículo completo:** [www.siic.info/saludiciencia/166/340.htm](http://www.siic.info/saludiciencia/166/340.htm)  
Extensión aproximada: 7 páginas

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

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

Las páginas de siicsalud de la sección Crónicas de autores contienen información adicional relacionada con los autores: referencias bibliográficas, citas bibliográficas de trabajos anteriores del autor, domicilio de correspondencia, teléfono, correo electrónico, dirección de la revista en Internet, citas en Medline y SIIC Data Bases, palabras clave, etc.

## Efectos de las combinaciones fijas de fármacos sobre el flujo sanguíneo ocular

Antonio Martínez

Instituto Gallego de Oftalmología, Santiago de Compostela, España



Martínez describe su artículo editado en *International Journal of Clinical Practice* 61(5):815-825, May 2007. La colección en papel de *International Journal of Clinical Practice* ingresó en la Biblioteca Biomédica SIIC en 2003. Indizada en Embase, Medline, Current Contents, Abstracts on Hygiene and Communicable Diseases, Biotechnology Research Abstracts, Chemical Abstracts, Current Advances in Ecological and Environmental Sciences, Current Concepts, Helminthological Abstracts, International Pharmaceutical Abstracts, Index to Scientific Reviews, Nutrition Research Newsletter, Nutrition Abstracts and Reviews, Review of Medical and Veterinary Mycology, Tropical Diseases Bulletin y *SIIC Data Bases*.



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

Santiago de Compostela, España (especial para SIIC)

El objetivo de este estudio consistió en evaluar los efectos de la combinación fija de dorzolamida/timolol (CFDT) y la combinación fija de latanoprost/timolol (CFLT) sobre los parámetros hemodinámicos en la arteria oftálmica (AO) y las arterias ciliares cortas posteriores (ACCP), así como sobre la presión intraocular (PIO) en pacientes afectados de glaucoma de ángulo abierto que no habían recibido tratamiento antiglaucomatoso previo.

Se realizó un estudio prospectivo, cruzado, aleatorizado y enmascarado para el evaluador. Se incluyeron 32 pacientes, entre enero de 2004 y junio de 2005, que cumplieron los criterios de inclusión y exclusión.

Los pacientes no habían recibido medicación antiglaucomatosa previa. Se incluyeron pacientes que presentaban defectos leves o moderados en el campo visual, según la clasificación de Hodapp y cols.<sup>1</sup> No se consideró elegibles a aquellos pacientes que recibían fármacos sistémicos que influyeran en la PIO o en la presión arterial sistémica a menos que las dosis de medicación se mantuvieran estables más de 6 meses antes de la visita de selección.

La hemodinámica retrobulbar en la AO y en las ACCP se evaluó por medio de la ultrasonografía con Doppler color. Todos los estudios fueron efectuados por el mismo observador con experiencia (enmascarado para el tratamiento).

Se aplicó un transductor con disposición vectorial de 7.5 MHz sobre el párpado cerrado, poniendo especial atención en evitar cualquier presión sobre el globo ocular. Las determinaciones del flujo sanguíneo en la arteria oftálmica se realizaron unos 10-15 mm posteriores al globo ocular, donde las señales ecográficas son más intensas. Las imágenes de las arterias ciliares cortas posteriores se obtuvieron en localización temporal al nervio óptico inmediatamente por detrás del polo posterior del globo ocular.

La velocidad sistólica máxima (VSM) y la velocidad telediastólica (VTD) se midieron en la AO y en las ACCP. Las VSM y VTD se utilizaron para calcular el índice de resistividad (IR) de Pourcelot con arreglo a la siguiente ecuación:  $IR = VSM - VTD / VSM$ .

Se designó como ojo de estudio aquel que cumplía todos los criterios de inclusión y ninguno de los de exclusión; en el caso de que ambos ojos del mismo paciente cumplieran todos los criterios de inclusión y ninguno de exclusión, se eligió el ojo de estudio al azar.

Los parámetros hemodinámicos (presión arterial sistólica y diastólica, frecuencia cardíaca, presión de perfusión, VSM, VTD e IR), la PIO y el campo visual se evaluaron en el período basal en todos los casos. Todas las visitas fueron realizadas entre las 8 y las 10 de la mañana.

Tras las exploraciones basales se distribuyó a los pacientes al azar en una proporción 1:1 a recibir la CFDT, administrada todos los días a las 8 de la mañana y 8 de la tarde, o la CFLT, administrada todos los días a las 8 de la tarde, comenzando la tarde de la visita basal.

Se asignó a los pacientes a los grupos de tratamiento A o B con arreglo a una secuencia de aleatorización generada por ordenador. Los días de las visitas programadas, después de la basal, la última gota de medicación se instiló el día antes a las 8 de la tarde.

El tamaño muestral se calculó para obtener un valor alfa de 0.05, bilateral, una potencia estadística del 80% y una diferencia detectable de las medias de 1.0. Para los fines del análisis estadístico, sólo se incluyó un ojo elegido al azar en los pacientes con afectación bilateral en el análisis por intención de tratar. Las variables categóricas se analizaron con la prueba exacta de Fisher. Las variables cuantitativas se analizaron con el test de análisis de la varianza (ANOVA) unidireccional. La influencia del período de lavado se evaluó con un análisis de la varianza multifactorial (MANCOVA).

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre las determinaciones basales y tras la depuración en todas las variables del estudio. La CFDT provocó un aumento estadísticamente significativo de la VTD tanto en la AO de 7.55 (1.16) a 9.32 (1.22) cm/s,  $p < 0.001$ , como en las ACCP de 4.41 (0.70) a 5.36 (0.60),  $p < 0.001$ .

La CFLT redujo la VTD en las ACCP de 4.41 (0.70) a 3.99 (0.50),  $p = 0.0076$ . La CFDT redujo el IR en ambos vasos de forma significativa,  $p < 0.0001$ , mientras que la CFLT incrementó el IR de 0.69 (0.05) a 0.73 (0.03),  $p = 0.0009$ . Ambos tratamientos redujeron de forma significativa la PIO,  $p < 0.0001$ .

Los resultados de este estudio pusieron de manifiesto una diferencia estadísticamente significativa en los efectos vasculares, sobre los vasos retrobulbares, de la combinación fija de dorzolamida/timolol instilada dos veces al día y los de la administración una vez al día de la combinación fija de latanoprost/timolol.

Estos resultados están en consonancia con los ya publicados previamente por nuestro grupo,<sup>2,3</sup> en los que la adición de dorzolamida al timolol o la combinación fija de dorzolamida/timolol lograron una mejoría de los parámetros hemodinámicos en los vasos retrobulbares.

Estos resultados tienen importancia en la base de que las alteraciones del flujo sanguíneo ocular juegan un importante papel en la etiopatogenia del daño glaucomatoso, identificándose como un factor primario e independiente para la progresión del daño glaucomatoso.<sup>4</sup>

Dado que, en nuestro estudio, ambos tratamientos produjeron un aumento de la presión de perfusión ocular, el incremento de la VTD y la disminución del IR con una VSM constante que observamos en la AOP y en la ACCP son compatibles con un efecto vasorrelajante de la dorzolamida.

Este estudio cuenta con ciertas limitaciones que merece tener en cuenta. En primer lugar es un estudio unicéntrico que incluyó un número limitado de pacientes. Por otro lado, se incluyeron pacientes con glaucoma primario de ángulo abierto y pacientes con glaucoma pseudoexfoliativo. Aunque ambos tipos de glaucoma de ángulo abierto presentan distinto grado de afección del flujo sanguíneo ocular,<sup>5</sup> nuestro objetivo era evaluar el efecto de ambos tratamientos sobre la hemodinámica retrobulbar y no comparar las alteraciones del flujo sanguíneo entre los pacientes con glaucoma primario de ángulo abierto y los pacientes con glaucoma pseudoexfoliativo. Este estudio revela que la CFDT provocó una mejoría del flujo sanguíneo retrobulbar, tanto en la arteria oftálmica como en las arterias ciliares cortas posteriores, y que este efecto sobre el flujo sanguíneo es independiente del efecto reductor de la PIO. Por otro lado, la CFLT redujo la VTD e incrementó el IR en las ACCP.



## El gen del receptor dopaminérgico D4 se asocia al trastorno obsesivo compulsivo

Beatriz Camarena

Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz, México D.F., México



Camarena describe su artículo editado en *European Neuropsychopharmacology* 17(6-7):406-409 May, 2007. La colección en papel de *European Neuropsychopharmacology* ingresó en la Biblioteca Biomédica SIIC en 2004. Indizada en BIOSIS, CAS, Current Contents/Life Sciences, E-psyche, EMBASE, Elsevier BIOBASE, Index Medicus, Medline, PsycINFO, Psychological Abstracts, PubMed, Science Citation Index y SIIC Data Bases.

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

México D.F., México (especial para SIIC)

El trastorno obsesivo compulsivo (TOC) es un trastorno de ansiedad común que presenta una prevalencia a lo largo de la vida del 2% al 3%. Los estudios farmacológicos muestran que la combinación de antagonistas dopaminérgicos y medicamentos inhibidores de la recaptación de serotonina es eficaz para el tratamiento de pacientes que no responden de manera adecuada a la terapia habitual. Estos datos apoyan la hipótesis de que los sistemas dopaminérgico y serotoninérgico se encuentran involucrados en la evolución de esta enfermedad. Por otro lado, estudios de neuroimágenes demostraron que en algunas áreas del cerebro que anteriormente habían sido asociadas al TOC existe una modulación entre los dos sistemas de neurotransmisión.

Otros datos que apoyan la hipótesis dopaminérgica son los informes clínicos que muestran la emergencia de síntomas obsesivo compulsivos en sujetos que han sufrido daño en los ganglios basales.

También es interesante destacar que se informó la aparición de síntomas obsesivo compulsivos en pacientes que reciben clozapina. El receptor dopaminérgico D4 (DRD4) tiene una alta afinidad por la clozapina, comparado con los otros receptores dopaminérgicos. El gen del DRD4 en humanos, demostró ser sumamente polimórfico; en particular se identificó un polimorfismo localizado en el exón 3, que se caracteriza por ser una región de repetición de 48 pb, expresando los alelos de 2 hasta 11 repetidos (R).

Hace algunos años, nuestro grupo informó que los pacientes con TOC con tics presentaban al menos un alelo de 7R. De tal manera, decidimos reanalizar este gen en pacientes con TOC en una muestra de mayor tamaño. Además, se llevó a cabo un estudio de asociación en 86 familias con TOC con el propósito de analizar la transmisión de alelos del gen del DRD4. La muestra fue obtenida de la consulta externa del Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente y del Grupo Médico Carracci, en la Ciudad de México. El estudio se realizó con 210 pacientes que cumplieran los criterios diagnósticos del DSM-IV para el TOC. Se incluyó un total de 202

sujetos sanos, en los cuales se descartó la presencia de algún padecimiento psiquiátrico mediante una entrevista psiquiátrica. En el estudio de familias, se incluyó un total de 86 familias con un sujeto afectado por el TOC. Todas las personas incluidas en el estudio fueron de padres y abuelos mexicanos.

El análisis entre los 210 pacientes TOC y 202 sujetos sanos mostró diferencias en la frecuencias de los alelos ( $\chi^2 = 27.5$ ,  $df = 6$ ,  $p = 0.0003$ ). En un análisis posterior se comprobó que la diferencia fue dada por la frecuencia baja del alelo 4R del gen DRD4 en los pacientes con TOC, en comparación con el grupo control ( $c^2 = 9.33$ ,  $p = 0.0027$ ).

Además, se analizó la muestra dividiendo los alelos en cortos (2R, 3R y 4R) y largos (5R, 6R, 7R y 8R). Los resultados mostraron que los pacientes con TOC presentan mayor frecuencia de alelos largos respecto del grupo control. De la misma manera, el análisis por sexo mostró que los pacientes varones presentan una mayor frecuencia de alelos largos comparados con el grupo control.

Sin embargo, no fueron confirmados los hallazgos previamente comunicados por nuestro grupo entre el alelo 7R y los pacientes con TOC y tics. Se observó una alta frecuencia del alelo 6R en este grupo. El análisis de las familias no mostró la transmisión de un alelo particular entre el TOC y el gen DRD4.

Los resultados obtenidos en el presente estudio verifican los hallazgos que muestran asociación entre el gen del DRD4 y el TOC. Nuestros datos demuestran que los pacientes con TOC presentan una alta frecuencia de alelos largos en comparación con los sujetos control. El análisis por sexo muestra diferencias estadísticamente significativas, dadas por la alta frecuencia de alelos largos en los varones con TOC respecto de los sanos. Otros grupos, incluido el nuestro, ya habían informado diferencias por sexo al analizar los genes de la MAO-A, COMT y 5-HT2A en el TOC. Estos datos apoyan los estudios de segregación en el TOC que sugieren un modo de herencia dominante que demuestran diferencias por sexo.

El análisis del subgrupo conformado por pacientes TOC que presentaban tics no comprobó los hallazgos previamente descritos por nuestro grupo con el alelo de 7R. Sin embargo, se observó una frecuencia alta del alelo 6R en este grupo particular, dato que deberá ser verificado por otros grupos de investigación y en una muestra de mayor tamaño. Finalmente, el análisis de las familias no mostró la transmisión de un alelo en particular.

En conclusión, el gen del DRD4 parece identificar diferencias por sexo en el TOC. Asimismo, el subtipo de pacientes con TOC que presentan tics muestra una alta frecuencia de la variante de 6 repetidos, lo cual podría estar asociado con los informes que muestran una mayor afinidad del receptor al tratamiento con clozapina en este tipo particular de pacientes. Estudios posteriores, con tamaños de muestra mayores y que incluyan características clínicas que permitan agrupar de una manera más homogénea la muestra, permitirán que se pueda elucidar el papel del gen del DRD4 en el TOC.

## Relación del embarazo y el parto con la anatomo-morfología del elevador del ano

Marcel Caufriz

Laboratoire de Physiologie Environnementale et Occupationnelle, Bruselas, Bélgica



Caufriz describe su artículo editado en *Archivos Españoles de Urología* 59(7):675-689, Sep 2006. La colección en papel de *Archivos Españoles de Urología* ingresó en la Biblioteca Biomédica SIIC en 2003. Indizada en Índice Médico Español (IME), Índice Bibliográfico Español en Ciencias de la Salud (IBECs), Medline/Index Medicus, Biosis, Embase/Excerpta Médica, Data Base II, Bulletin Signaletique, Referatiun Zhurnal y SIIC Data Bases.

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

Bruselas, Bélgica (especial para SIIC)

Con el presente trabajo demostramos la existencia de diferencias morfológicas significativas entre la musculatura del suelo pélvico de mujeres nulíparas y de aquellas que ya han tenido hijos, incluso sin la aparición de síntomas de disfunción del piso pélvico.

Además, los resultados de nuestro estudio confirman los hallazgos de otros trabajos previos que describen el suelo pélvico del sujeto vivo con la forma de una cúpula de concavidad inferior y posterior, lo que contradice la descripción clásica de su morfología hecha por los anatomistas, ya que éstos la realizaban sobre cadáveres, en los cuales probablemente se produzcan estos cambios de posición de las cúpulas del piso pélvico debido a la pérdida del tono muscular.

Para llegar a estas conclusiones realizamos un estudio comparativo mediante resonancia magnética nuclear (RMN), ponderada en T2, de alta resolución (512 x 512 píxeles, y por tanto dos veces más precisa que las de otros estudios realizados hasta ahora) de la posición anatómica y la morfología de los fascículos iliooccígeos del elevador del ano de 9 mujeres nulíparas y 11 múltiparas. Para ello calculamos los radios de curvatura y la diferencia de altura de las cúpulas formadas por éstos en el plano frontal y su anteriorización en el plano sagital. Para realizar estas mediciones utilizamos distintas referencias no descritas hasta ahora en la literatura científica. Además, también pretendíamos comparar estos resultados con respecto a

diferentes parámetros: lateralidad, índice de masa corporal (IMC), fase del ciclo menstrual, práctica de deportes, presencia o no de episiotomía. Se realizó el correspondiente análisis estadístico de los resultados con el software GraphPad InStat ® 3.05. Para ello se tuvo en cuenta que nuestra población responde a una distribución de tipo gaussiana según la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Se aplicó la prueba de Fisher sobre los siguientes parámetros de comparación: nulipara o múltipara; zurda o diestra; tener una masa corporal insuficiente (IMC < 18.5) o no; ser deportista regular o no; haber sido deportista regular o no; estar en el período estro-progestativo o progestativo, y haber sido sometida a episiotomía o no.

Por último, con la prueba de la t no pareada de Student comparamos las medias de aquellos parámetros que resultaron significativos según la prueba anterior. Los resultados de este análisis confirman que muchos de los parámetros anteriores no tienen relación con la anatomo-morfología del suelo pélvico. Sin embargo, encontramos que efectivamente el elevador del ano presenta la forma de una doble cúpula de concavidad inferior en los sujetos vivos y asintomáticos, lo que parece fundamental para asegurar la función biomecánica de protección de las distintas estructuras neurológicas y músculo-conjuntivas de la pelvis menor.

Además, también se pone de manifiesto que dichas cúpulas son asimétricas en casi toda la población, incluso en mujeres nulíparas (a pesar de que clásicamente se la ha considerado como un músculo par y simétrico), lo cual podría tener relación con la mayor o menor frecuencia de los distintos tipos de presentación en el parto, aunque sería necesario realizar estudios más exhaustivos para poder establecer relaciones entre ellos. Ahora bien, esta asimetría es diferente entre mujeres nulíparas y múltiparas, de manera que se aprecia una asociación estadísticamente significativa de la nuliparidad con una cúpula izquierda más alta y anterior y de la multiparidad con una cúpula derecha más alta y anterior, lo que pone de manifiesto la relación directa del embarazo o el parto con dichas modificaciones. Estas modificaciones morfológicas serían, según nuestra opinión, consecuencia de determinados aspectos relacionados con el propio proceso de embarazo

y parto; como el uso de anestesia epidural, la práctica sistemática de episiotomía, la utilización de pujos, el uso excesivo de medios instrumentales como fórceps, ventosa, entre otros.

Pensamos que tales cambios morfológicos se corresponderán probablemente con modificaciones histológicas en los tejidos e incluso con auténticas lesiones neurológicas y del tejido músculo-conjuntivo del piso pélvico, lo cual se observó en distintos estudios en los que mediante disección cadavérica se descubrió que los músculos del suelo pélvico de las mujeres múltiparas, incontinentes o que tenían prolapsos estaban fibrosados.

Es decir que todos estos cambios no serían por tanto dependientes en realidad del propio proceso natural del embarazo y el parto; por tanto pensamos que pueden y deben ser evitados mediante la puesta en marcha de medidas preventivas urgentes que deben ser generalizadas entre todos los especialistas que tienen relación con la región anatómica del suelo pélvico.

Sin embargo, debemos tener en cuenta como limitación de nuestro estudio el pequeño tamaño de la muestra, así como que nuestra población de múltiparas tenía por término medio bastante más edad que el del grupo de nulíparas, de modo que no podemos afirmar rotundamente que esta disparidad morfológica entre las dos muestras sea debida exclusivamente al parto o al embarazo, aunque los resultados de estudios precedentes tienden a hacer pensar esto. Además, en general la muestra de población es bastante limitada, de manera que no podemos extrapolar completamente los resultados, ya que para ello necesitaríamos disponer de una muestra más variada de mujeres.

También debemos considerar que no se pudo tener en cuenta el efecto del peristaltismo intestinal, que puede ocasionar artefactos sobre las imágenes de RMN. Asimismo debemos mencionar que no se realizó una confirmación objetiva urodinámica del estado realmente asintomático de las pacientes, sino que únicamente se confió en el cuestionario que tuvieron que completar.

## Exposición a tóner y a polvo de madera como causa de disfunción de cuerdas vocales de origen ocupacional

Xavier Muñoz

Hospital Vall d' Hebron, Barcelona, España



Muñoz describe su artículo editado en *Scandinavian Journal of Work, Environment & Health* 33(2):153-158 Abr, 2007.

La colección en papel de *Scandinavian Journal of Work, Environment & Health* ingresó en la Biblioteca Biomédica SIIC en 2006.

Indizada en Current Contents, the Science Citation Index, Biological Abstracts, Excerpta Medica, CISDOCE HSELINE, NIOSHTIC, PubMed, TZLIRE, CAB International y SIIC Data Bases.



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

Barcelona, España (especial para SIIC)

La disfunción de cuerdas vocales es una alteración respiratoria que se caracteriza por una aducción anormal de las cuerdas vocales, especialmente durante la inspiración. Clínicamente puede manifestarse con afonía, estridor inspiratorio, sibilancias y disnea, hecho que condiciona que en ocasiones se confunda dicha entidad con el asma bronquial, y más cuando ambas entidades pueden coincidir en un mismo paciente. Clásicamente se asocia la disfunción de las cuerdas vocales con alteraciones psiquiátricas, sexo femenino, trabajadores de la salud y ejercicio físico.

Recientemente, la disfunción de las cuerdas vocales se asoció también con la exposición a irritantes en el lugar de trabajo, hecho que condiciona que deba realizarse el diagnóstico diferencial con el síndrome reactivo de disfunción de la vía aérea. El mecanismo por el cual algunos agentes irritantes pueden ocasionar disfunción de las cuerdas vocales es desconocido. Algunos autores plantean la hipótesis de que la estimulación del nervio olfatorio o la estimulación directa de terminales nerviosas sensitivas nociceptivas, tanto de la vía aérea superior como inferior, podrían iniciar un reflejo local que condujera a un cierre laríngeo paradójico durante la inspiración o la espiración. Las escasas descripciones realizadas hasta ahora coinciden en que la mayoría de los pacientes inician la enfermedad tras la exposición a altas dosis de un agente irritante, y luego manifiestan síntomas ante la exposición a cualquier irritante. En el presente trabajo se describen dos pacientes con disfunción de las cuerdas vocales únicamente cuando se exponían a un agente concreto y no a cualquier irritante inespecífico. Este hecho sólo se había mencionado en la literatura hasta la actualidad en otros dos pacientes.

El primer paciente era un varón de 26 años, no fumador, con historia de ansiedad y depresión y que desde hacía 6 años trabajaba como carpintero utilizando diferentes tipos de maderas, básicamente pino y haya, habiendo iniciado contacto en el último año con iroko y cedro rojo. El paciente fue remitido a nuestras consultas por presentar en los últimos dos meses episodios de disfonía, tos seca, disnea y estridor inspiratorio, coincidiendo con el contacto con iroko y cedro rojo. La exploración física, una analítica de sangre, una radiografía de tórax y un estudio completo de función pulmonar fueron normales. El *prick test* a neuroalérgenos habituales y a extracto de iroko y cedro rojo fue negativo. Una prueba de metacolina fue negativa en cuanto a descenso de la FEV1, aunque, durante ésta y a partir de concentraciones superiores a 1 mg/ml se reprodujo la clínica del paciente, poniéndose de manifiesto además una amputación de los flujos inspiratorios en la curva flujo-volumen. Se realizó una prueba de provocación específica a las diferentes maderas que usaba el paciente, mediante fibrobroncoscopia se observó disfunción de las cuerdas vocales cuando el paciente se expuso a iroko y cedro rojo pero no cuando lo hizo a pino o a haya. El paciente fue diagnosticado de disfunción de cuerdas vocales inducida por iroko y cedro rojo y aunque se le aconsejó evitar el contacto con dichas maderas el paciente no lo realizó. El paciente sigue presentando crisis similares cuando esta en contacto con dichas maderas, aunque logra controlar los síntomas tras haber recibido entrenamiento fonatorio por un logopeda.

El segundo paciente era una mujer de 35 años, no fumadora, sin antecedentes de interés y que desde hacía 5 años trabajaba en una oficina con escasa ventilación y en la que constantemente estaban funcionando impresoras láser y fotocopiadoras. La paciente fue remitida a nuestras consultas por presentar desde hacía 18 meses disnea, tirantez torácica, tos y dificultad respiratoria. La exploración física, una radiografía de tórax, una analítica completa y un estudio de función pulmonar fueron normales. Al igual que el paciente anterior, durante una prueba de metacolina el paciente presentó afonía, amputación de los flujos inspiratorios en la curva flujo-volumen y un descenso de la FEV1 del 14% a una concentración de 1 mg/ml que condicionó no seguir con la exploración. Se realizó una prueba de provocación bronquial específica exponiendo a la paciente al tóner, se reprodujeron los síntomas y las alteraciones en la curva flujo-volumen. La paciente no dio permiso para que se le realizara un estudio rinolaringoscópico. Tras ser diagnosticada de disfunción de cuerdas vocales y evitar

todo tipo de contacto con tóner, la paciente permanece asintomática sin recurrencias de su enfermedad.

Los casos aquí comunicados, junto con los descritos previamente por Hunggins y col. y Gadi y col. representan una variante de lo que denominaríamos disfunción de cuerdas vocales inducida por irritantes. Efectivamente, los escasos pacientes informados hasta la actualidad cumplen los criterios propuestos por Perkeny y col.: ausencia de disfunción de cuerdas vocales previamente a la exposición, inicio de síntomas 24 horas después de una única y específica exposición a un irritante en forma de vapor, presencia de síntomas como disfonía, sibilancias, estridor, tos y disnea y evidencia de disfunción de cuerdas vocales mediante rinolaringoscopia. Además, y a diferencia de nuestros pacientes, la mayoría de estos casos presentaban recurrencias de los síntomas cuando existía exposición a otros irritantes diferentes al agente inicialmente causal.

El mecanismo por el cual se puede producir disfunción de cuerdas vocales a un único agente y sólo ante este agente es desconocido. Nosotros planteamos la hipótesis de que la exposición al agente causal puede condicionar la liberación de histamina en la vía aérea y ésta originar la disfunción laríngea. Este hecho fue demostrado incluso en personas normales. En este mismo sentido, se ha establecido que el ácido plicático, principal componente del cedro rojo, es un potente activador del complemento, que genera fragmentos activos capaces de inducir la liberación de histamina tanto de basófilos como de mastocitos.

En conclusión, es importante reconocer que agentes ocupacionales implicados en la génesis de asma ocupacional también pueden ser causa de disfunción de cuerdas vocales. Los mecanismos por los cuales estos agentes pueden condicionar disfunción de cuerdas vocales son desconocidos, aunque existe la posibilidad de que participe más de un mecanismo.

## Correlação entre fotoproteção e concentrações de 25 hidroxivitaminas D e paratormônio

Marcus Maia

Santa Casa de Misericórdia de São Paulo, San Pablo, Brasil



Maia describe su artículo editado en *Anais Brasileiros de Dermatologia* 82(3):233-237, May 2007.

La colección en papel de *Anais Brasileiros de Dermatologia* ingresó en la Biblioteca Biomédica SICC en 2003.

Indizada en LILACS, Scielo, Medical & Surgical Dermatology, Periódica - Índice de Revistas Latinoamericanas em Ciências, Latindex, Capes - Internacional C, Tropical Diseases Bulletin y SICC Data Bases.



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

San Pablo, Brasil (especial para SICC)

A proteção solar tornou-se (*se ha vuelto*) uma prática muito utilizada nos dias atuais; primeiro, pelos pacientes que sofreram algum tipo de câncer da pele (*piel*) no sentido de evitar uma nova lesão segundo, como prevenção primária, ou seja (*es decir*), aplicada as pessoas de risco para câncer da pele, esta, de forma mais generalizada. Além disso (*Además*), mesmo no sentido de evitar o envelhecimento fotodeterminado ela também é praticada em larga escala. Outras áreas da saúde, como nos pacientes de lupus eritematoso, nos transplantados, nos em terapia oncológica e nos HIV soropositivos, também é indicada a fotoproteção.

Contudo, alguns estudos têm sugerido que a prática da fotoproteção para prevenir o câncer da pele, poderia colocar a população em risco de desenvolver deficiência de vitamina D e como resultado, os pacientes estariam sujeitos as futuras alterações na mineralização óssea.

Os dermatologistas sempre tiveram (*tuvieron*) como conhecimento que, para obtenção da quantidade necessária de vitamina D, bastaria a exposição da pele as pequenas quantidades de sol do cotidiano (ultravioleta B) e têm recomendado a fotoproteção com um bom lastro de segurança.

É inquestionável a importância da vitamina D para o tecido ósseo (*tejido óseo*). Sua deficiência está associada a um quadro clássico de osteomalácia e/ou raquitismo, que se relaciona a um risco aumentado de deformidades e fraturas. Além disto, diversos estudos evidenciaram que um status adequado de vitamina D protegeria contra várias formas de câncer. A vitamina D é predominantemente proveniente da exposição cutânea à radiação ultravioleta B. As fontes (*fuentes*) naturais dietéticas são limitadas, a não ser que as práticas de suplementação sejam (*sean*) adotadas.

A 25-hidroxivitaminas D (25OHD) é considerada a principal forma circulante do esteroide (a,b), cuja (*cuya*) mensuração plasmática é utilizada na avaliação do seu status nutricional.

Em resumo, os pacientes estão recebendo, por parte dos médicos, orientações de saúde antagônicas; a fotoproteção para prevenção ao câncer da pele e, ao mesmo tempo, a necessidade de exposição solar para garantir um bom status de vitamina D.

Desta forma, objetivamos pesquisar (*investigar*) em pacientes de risco, ou seja, aqueles que foram orientados para uma intensa proteção solar, o estado atual do seu estoque (*stock*) de vitamina D. Os participantes foram avaliados se a orientação para uma proteção solar absoluta foi feita com prejuízo (*daño*) ou não da síntese (*síntesis*) cutânea da vitamina D, e comparados com indivíduos que não praticam a fotoproteção. Para isto, avaliamos as concentrações séricas da 25(OH)D e paratormônio (PTH) em pacientes praticantes de fotoproteção, ou seja, se existe deficiência de Vitamina D e se isto ocasionaria um hiperparatireoidismo secundário (PTH elevado) com conseqüentes alterações na mineralização óssea.

A amostra final foi composta de 50 indivíduos, sendo 32 homens e 18 mulheres; com média de idade de 50.28 anos; variando entre 35 a 60 anos (mínimo e máximo), com desvio-padrão (*desviación estándar*) de 8.33 anos. Os indivíduos foram divididos em 2 grupos: fotoexpostos e fotoprotetidos, sendo pareados (*equiparados*) considerando-se faixa etária e sexo.

Os parâmetros analisados apresentaram distribuição normal e foi encontrada diferença significativa entre as concentrações de 25 hidroxivitaminas D entre o grupo de fotoexpostos (mediana de 35.4 ng/ml [21.86-72.20]) e o dos fotoprotetidos (mediana: 29.2 ng/ml [23.10-45.80]).

Também foi detectada diferença significativa com relação às concentrações de PTH entre os fotoexpostos (mediana: 29.8 pg/ml [18.98-73.94]) e fotoprotetidos (mediana: 19.24 pg/ml [8.06-66.18]). Em média o grupo fotoexposto apresenta 5.8 ng/ml e 11.4 pg/ml a mais de 25OHD e PTH que o grupo fotoprotetido, respectivamente.

Observamos que a prática da proteção solar esteve associada a níveis mais baixos de 25 OHD, com significância estatística, quando comparados com indivíduos fotoexpostos; mas, não o suficiente para causar deficiência de 25 hidroxivitaminas D com conseqüente (*consecuente*) hiperparatireoidismo secundário. Esta é uma diferença esperada; porém (*todavía*), sem repercussão, ou seja, os fotoprotetidos apesar de apresentarem valores médios mais baixos na sua concentração de 25OHD, ainda (*aún*) permanecem dentro dos valores da normalidade e; portanto, não são deficientes de vitamina D. Encontramos diferença estatística entre os grupos quanto ao PTH, com uma média maior no grupo fotoexposto, o que poderia ser considerado um dado inesperado. Entretanto, os resultados das medidas de PTH não tem significado clínico, pois não foram constatados pacientes deficientes de 25OHD nesta amostra e em ambos os grupos, os valores de PTH estavam dentro da normalidade.

A fotoproteção considerando-se; a localização geográfica (cidade de São Paulo) onde a observação foi realizada, a cor da pele (fototipo 3 ou menos), a faixa etária, as boas condições de saúde e a época do ano, não causou deficiência de vitamina D, ou seja, a radiação UV solar do cotidiano foi suficiente para promover níveis que evitariam a osteomalácia.

É evidente que o bloqueio completo da radiação ultravioleta B causaria uma diminuição significante na produção de vitamina D. Entretanto, a fotoproteção, no sentido estrito, e a sua real prática são situações diferentes, ou seja, é bem provável que pequenas exposições ocorram e isto parece ser a explicação dos nossos resultados. Ou seja, a proteção solar absoluta em um país tropical como o nosso é impossível de ser praticada.

A necessidade de fotoproteção é reservada principalmente, para indivíduos de pele clara e sensíveis a radiação ultravioleta e, provavelmente, também capazes de uma produção eficiente de vitamina D com pequenas exposições, razão pela qual, dificilmente teremos (*tendremos*) deficiência de vitamina D como conseqüência da fotoproteção.

A produção de vitamina D a partir da ação da radiação ultravioleta D ocorre também em função da cor da pele; ou seja, indivíduos de pele escura sintetizam menos quando expostos a mesma quantidade de radiação. Contudo, a indicação de fotoproteção para indivíduos com este fototipo praticamente não existe.

Os resultados deste trabalho (realizado com pessoas claras [*personas de piel clara*]) demonstraram uma capacidade de produzir vitamina D com pequenas exposições. Assim sendo, é possível especular que indivíduos mais jovens do que o grupo estudado, ou mesmo, crianças de pele clara (fototipo III ou menos) também possuam (*poseen*) boa capacidade em produzir vitamina D. Isto oferece ao médico uma segurança (*seguridad*)

para indicar fotoprotección en individuos de riesgo para cáncer da pele. São Paulo (23° S) é uma cidade com uma insolação (*insolación*) muito menor do que a maioria das cidades brasileiras; assim sendo, é possível dizer que os resultados deste trabalho, com as devidas (*debidias*) cautelas, poderia ser extrapolado para cidades de menor latitude. A discussão destes resultados foi baseada em indivíduos saudáveis e, desta forma, sempre que houver (*haya*) a necessidade de indicar a fotoproteção é importante avaliar as condições clínicas do paciente, principalmente, em relação a indivíduos idosos (*añosos*), quanto aos possíveis fatores que poderiam agravar as alterações do metabolismo ósseo como: alterações de absorção intestinal, das funções hepática e renal, alterações actínicas

cutâneas intensas, uso de medicações que interfiram no metabolismo do cálcio e da vitamina D, entre outras pois (*ya que*) a necessidade de suplementação vitamínica pode ser necessária. Uma observação detalhada para melhores conclusões a respeito da indicação da fotoproteção em pacientes idosos (acima de 60 anos) é necessária, pois a possibilidade da existência de fatores que prejudiquem o status de vitamina D é maior. Isto é importante ser observado, pois o câncer da pele, em geral, é mais comum em indivíduos desta faixa etária. Em resumo, de acordo com os resultados deste trabalho, em indivíduos saudáveis, podemos dizer que devemos ter maior preocupação em proteger a pele do sol, do que temer o prejuízo ósseo.

## Tratamiento del osteoma osteoide con radiofrecuencia

José Martel Villagrán

Fundación Hospital Alcorcón, Alcorcón, España



Martel Villagrán describe su artículo editado en *European Journal of Radiology* 56(3):403-408, Dic 2005. La colección en papel de *European Journal of Radiology* ingresó en la Biblioteca Biomédica SIIC en 2004. Indizada en BIOSIS, Current Contents/Current Contents Search, EMBASE, Elsevier BIOBASE, Index Medicus, Radiology Index, Science Citation Index y SIIC *Data Bases*.



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

Alcorcón, España (*especial para SIIC*)

El osteoma osteoide es un tumor óseo benigno relativamente frecuente. Es más frecuente en pacientes jóvenes (tiene un pico de incidencia entre los 5 y los 25 años) aunque ha sido descrito en un rango de edad mucho más amplio. Predomina en varones con una relación 2:1.

Se localiza con mayor frecuencia en huesos largos, sobre todo, de las extremidades inferiores, pero ha sido descrito en cualquier localización anatómica, incluyendo la columna vertebral (hasta el 10% de los casos). Característicamente cursan con dolor que empeora con el reposo, que el paciente suele referir como un dolor que lo despierta por la noche. Otra característica clásica es que este cuadro de dolor desaparece con la ingesta de salicilatos o de AINE.

Pese a estas características universalmente conocidas es un diagnóstico en el que no suele pensarse, por lo que el diagnóstico se retrasa considerablemente desde el inicio del cuadro clínico.

La imagen radiológica característica del osteoma osteoide es la del *nidus*, una imagen lítica, redondeada, con un tamaño que oscila entre 1 y 15 milímetros. Normalmente se ubica en la cortical de la diáfisis de algún hueso largo pero, tal como ya se mencionó, puede hacerlo en cualquier sitio. El *nidus* suele estar rodeado de una reacción esclerótica más o menos intensa. En la radiografía simple puede verse el *nidus*, aunque no es raro que dicha visualización se vea entorpecida por la reacción perióstica. Con la tomografía axial computarizada (TAC) es factible demostrar el *nidus* con claridad en el 100% de los casos. Otra técnica de imagen que apoya el diagnóstico es la gammagrafía ósea: la lesión muestra una intensa captación ovoidea ("en moneda"). La resonancia magnética (RM) también es eficaz pero puede ser fuente de error ya que el intenso edema óseo que rodea el *nidus* y el pequeño tamaño de éste pueden motivar que el osteoma osteoide pase desapercibido.

El tratamiento clásico de este tumor es la cirugía pero esta técnica presenta varios inconvenientes: la lesión no es visible muchas veces en el campo quirúrgico por lo que el cirujano tiene que recurrir a resecciones importantes de hueso sano que aseguren la correcta extirpación del tumor. Esto determina una debilidad del hueso que obliga al paciente a seguir períodos de reposo prolongados y a que las complicaciones posquirúrgicas sean

elevadas. La tasa de recidivas es también importante (casi del 10%).

Desde la aparición de la TAC comenzaron a describirse diversas técnicas que, guiadas por esta modalidad de imagen, permiten eliminar la lesión sin necesidad de cirugía.

De todas ellas, la más novedosa es lo que en la literatura anglosajona se conoce como ablación tumoral mediante radiofrecuencia.

El procedimiento se lleva a cabo en la sala de TAC con el paciente bajo anestesia locorregional o general. Tras localizar con precisión dónde está el *nidus*, se realiza una pequeña incisión en la piel y se avanza una aguja de biopsia ósea de 11 G hasta la lesión. Una vez que comprobamos que estamos en el sitio correcto, retiramos la guía interna y, a través de la aguja, introducimos el electrodo de radiofrecuencia que tiene una punta activa de 1 cm.

Este electrodo se conecta a un generador de corriente eléctrica alterna y a unas placas difusoras que se colocan sobre la piel del paciente que sirven para cerrar el circuito eléctrico y para evitar la aparición de complicaciones.

Durante 4-6 minutos se activa el generador y se consigue que en la zona que rodea la punta activa se produzca una necrosis coagulativa que destruye el tumor. El procedimiento dura unos 90 minutos y el paciente queda en observación durante unas horas. Habitualmente, si lo hemos realizado por la mañana, el paciente puede irse de alta a su casa al final de la tarde. Es excepcional el hecho de que el paciente presente dolor residual relacionado con el procedimiento y que requiera ingreso. En todo caso, en un máximo de 24 horas el paciente es dado de alta sin restricciones físicas salvo la realización de ejercicios violentos durante un período prudencial de 6 semanas.

La desaparición del dolor puede producirse el mismo día de la realización de la intervención. Normalmente, en las primeras 72 horas el cuadro clínico desaparece aunque, en ocasiones, la resolución definitiva se extiende unos 10 a 15 días.

En nuestra experiencia, que en la actualidad se aproxima a los 100 casos, este tipo de intervención es sumamente eficaz. Nuestra tasa de éxito curativo inicial es del 97%. En tres pacientes que mostraron persistencia del cuadro doloroso se repitió la radiofrecuencia, determinando que nuestra tasa de éxito absoluto sea del 100%.

Además, no hemos tenido ningún caso de recidiva y, lo que es muy importante, la tasa de complicaciones es muy baja y de escasa significación. Tan sólo hemos tenido un caso de quemadura cutánea en el punto de entrada y que se resolvió con tratamiento conservador así como una tendinitis bicipital tras tratar una lesión ubicada en el canal bicipital y que también se manejó de forma conservadora.

Otro aspecto relevante es que podemos tratar tumores en cualquier localización, incluida la columna vertebral. En esta última localización es muy importante que aseguremos la existencia de una cortical ósea intacta entre la lesión y las estructuras nerviosas adyacentes (médula espinal o raíces nerviosas).

En resumen, según nuestra experiencia, así como la de otros autores, el tratamiento percutáneo del osteoma osteoide mediante radiofrecuencia guiada con TAC es un método muy eficaz y muy seguro que debe ser considerado como la técnica de tratamiento de elección en este tipo de tumor óseo.



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.

## Gangliosidosis GM-1 o enfermedad de Landing. Presentación de un caso de debut neonatal



**Leopoldo Tapia Ceballos**  
Servicio de Pediatría, Hospital Costa del Sol, Marbella, Málaga, España

Participaron en la investigación: Alicia Martín Torrecillas, Juan-Antonio Ruiz Moreno, María González López, Genoveva del Río Camacho, Servicio de Pediatría, Hospital Costa del Sol, Marbella, Málaga, España

### Introducción

Las enfermedades congénitas del metabolismo (ECM) son infrecuentes desde un punto de vista individual; sin embargo, y debido a que existen más de 500 entidades descritas, en su conjunto representan un capítulo de la patología pediátrica a tener en cuenta. Es fundamental para su diagnóstico incrementar la sospecha clínica de estas enfermedades, para lo cual es imprescindible conocer al menos sus características básicas.<sup>1</sup>

Las ECM que afectan el metabolismo lisosomal causan la acumulación de sustratos incompletamente digeridos dentro de la organela, lo que provoca un creciente trastorno de la función de los sistemas celulares afectados (por ejemplo, tejido conectivo, órganos sólidos, cartílago, hueso y en especial el tejido nervioso). La célula, y consecuentemente todo el órgano, aumenta de tamaño provocando la típica organomegalia y otras características morfológicas.

Las enfermedades del metabolismo lisosomal se clasifican –según el sustrato no digerido– en mucopolisacaridosis, oligosacaridosis, esfingolipidosis y mucopolisacaridosis. Existen otros trastornos caracterizados por el depósito lisosomal de difícil clasificación, como las enfermedades por depósito de lípidos (enfermedad de Wolman, de Niemann-Pick tipo C y lipofuscinosis ceroides), la enfermedad por depósito de glucógeno tipo II (enfermedad de Pompe) y los defectos en el transporte lisosomal<sup>2</sup> (Tabla 1).

Presentamos el caso de una lactante con diagnóstico de gangliosidosis GM1, o enfermedad de Landing, perteneciente al grupo de las esfingolipidosis.

### Caso clínico

Lactante de sexo femenino, de 4 meses de edad, en estudio y seguimiento desde época neonatal por edemas de manos y pies. Acude a revisión en consulta donde se evidencia hepatomegalia e hipotonía muscular a nivel de la cintura escapular.

Al examen físico presentaba un peso de 6 600 g y una longitud de 60 cm, fenotipo peculiar con rasgos faciales toscos (edema palpebral, *filtrum* (área anatómica situada en la zona media del labio superior) ancho, hipertrofia gingival, paladar ojival, raíz nasal ancha y deprimida con respiración ruidosa). Abdomen globuloso con hepatomegalia blanda de 3 cm por debajo del reborde costal. En la exploración neurológica destacaba hipotonía de la musculatura de la cintura escapular, nistagmus horizontal bilateral y ausencia de contacto social.

No presentaba antecedentes personales ni familiares de interés, salvo los edemas en manos, pies y párpados al nacimiento.

Ante los hallazgos clínicos y la sospecha de enfermedad de depósito lisosomal se realizaron las siguientes pruebas complementarias: cariotipo normal (46 XX), ecocardiografía, ecografía renal y cerebral normales; perfil hepático (GOT = 93 U/l; GPT = 67 U/l); CPK de 40 U/l; triglicéridos de 204 mg/dl; colesterol total de 247 mg/dl; fosfatasa alcalina 1 000 U/l; eje tiroideo normal. En el fondo de ojo destacaba la presencia de una mancha bilateral de color rojo cereza. El estudio de mucopolisacáridos y oligosacáridos en orina mostraba un perfil compatible con gangliosidosis GM1 tipo I. Se realizó estudio enzimático (Instituto de Bioquímica Clínica de Barcelona) en plasma apreciándose deficiencia de beta galactosidasa (0.04 nmol x min x ml; controles 0.40) con actividad normal de la beta hexosaminidasa (41.80 nmol x min x ml; controles 20.70). El estudio enzimático de fibroblastos confirmó el diagnóstico con una actividad baja de beta galactosidasa (7.20 nmol/h x mg prot; controles 1 273).

Tabla 1. Enfermedades por depósitos lisosomales.

<b>Mucopolisacaridosis</b>	Tipo I (enf. Hurler y Scheie)
	Tipo II (enf. Hunter)
	Tipo III (enf. Sanfilippo)
	Tipo IV (enf. Morquio)
	Tipo VI (enf. Maroteaux-Lamy)
	Tipo VII (enf. Sly)
<b>Oligosacaridosis</b>	Fucosidosis
	Alfa mannosidosis
	Beta mannosidosis
	Aspartil glucosaminuria
	Enf. Schindler
	Sialidosis*
<b>Mucopolisacaridosis</b>	Tipo II, III, IV
<b>Defectos del transporte lisosomal</b>	Cistinosis
	Enf. Salla
<b>Esfingolipidosis</b>	Enf. Niemann-Pick tipo I (A y B)
	Enf. Gaucher
	Enf. Fabry
	Enf. Farber
	Gangliosidosis GM1
	Gangliosidosis GM2 (enf. Tay-Sachs y Sandoff)
	Galactosialidosis
	Enf. Krabbe
	Leucodistrofia metacromática
<b>Enfermedad por depósito de lípidos</b>	Enf. Niemann-Pick tipo II (C y D)
	Enf. Wollman
	Lipofuscinosis ceroides neuronal
<b>Enfermedad por depósito de glucógeno tipo II (enf. Pompe)</b>	

\* También se clasifica como mucopolisacaridosis tipo I

### Discusión

La gangliosidosis GM1, descrita por Norman y Landing, se debe al déficit casi total de la actividad de la enzima lisosomal beta galactosidasa ácida, lo que condiciona la acumulación del gangliósido GM1, oligosacáridos y el mucopolisacárido keratán sulfato en los diversos órganos. Se hereda con carácter autosómico recesivo y el gen

afectado se localiza en el cromosoma 3 (3p21.33) habiéndose identificado diversas mutaciones.<sup>3</sup> El déficit de la actividad de la enzima beta galactosidasa ácida también produce otras dos enfermedades: la enfermedad de Morquio tipo B (mucopolisacaridosis) y la galactosialidosis (esfingolipidosis, en la que también hay un déficit de actividad de otra enzima, la sialidasa). Desde el conocimiento de las mutaciones en el gen que codifica la beta galactosidasa ácida se ha conocido la razón de esta heterogenicidad clínica.<sup>4,5</sup>

La gangliosidosis GM1 pertenece al grupo de las esfingolipidosis, que son trastornos de la degradación de los lípidos de membrana que contienen ceramida unida a un residuo polar. Los esfingolipidos incluyen galactocerebrósidos, sulfátidos, esfingomielina, trihesóxidos y gangliósidos. Los tres primeros son componentes esenciales de las capas de mielina y los gangliósidos se encuentran particularmente en la sustancia gris del cerebro. Así pues, se presentan generalmente con trastornos primarios en el sistema nervioso central o periférico; además, los esfingolipidos se acumulan frecuentemente en el sistema reticuloendotelial o en otras células.

Los rasgos clínicos típicos incluyen retraso psicomotor progresivo y trastornos neurológicos, concretamente epilepsia, así como ataxia, espasticidad o ambas. La hepatoesplenomegalia no es infrecuente. La dismorfia o las deformidades esqueléticas son raras (excepto en la gangliosidosis GM1). Algunos trastornos muestran la mancha rojo cereza macular, células espumosas en la médula ósea o linfocitos vacuolados en sangre periférica.

El caso que presentamos se trata de una gangliosidosis GM1 de la que se conocen tres fenotipos, dependiendo de la edad de comienzo de los síntomas (tipo I, infantil; tipo II, juvenil, y tipo III, del adulto). Nuestro caso es una forma tipo I de comienzo muy precoz, en época neonatal. Se caracteriza clínicamente por dificultades para la alimentación, hipotonía y edema facial y periférico, constituyendo a

veces una verdadera hidropesía fetal no inmune.<sup>6</sup> Son hallazgos frecuentes y descritos previamente, la existencia de una mancha mongólica extensa y niveles elevados de fosfatasa alcalina.<sup>7</sup> Durante su evolución aparece un deterioro neurológico progresivo grave junto a alteraciones óseas que suelen dar un fenotipo hurleriano. El pronóstico es infausto y la muerte suele sobrevenir antes de los 2 años por infecciones respiratorias.

Como se comentó anteriormente, la gangliosidosis forma parte de un conjunto de enfermedades donde se encuentra alterado el metabolismo lisosomal, lo que conlleva a una acumulación de diversas sustancias en diferentes órganos y aparatos. La superposición clínica entre los distintos trastornos hace difícil su diagnóstico diferencial, es precisa una alta sospecha clínica y la realización de estudios metabólicos y enzimáticos complejos, al alcance de muy pocos laboratorios.

En nuestro caso, el hallazgo de una mancha bilateral de color rojo cereza redujo las posibilidades diagnósticas limitándolas a cinco entidades: galactosidosis, enfermedad de Niemann-Pick tipo A, gangliosidosis GM2 (enfermedad de Tay-Sachs), gangliosidosis GM1 (enfermedad de Landing) y sialidosis. La asociación de la mancha rojo cereza y los edemas en manos y pies nos inclinó a pensar en la gangliosidosis GM1 como primera posibilidad.

No se dispone de un tratamiento eficaz para la gangliosidosis. En relación con otras enfermedades lisosomales se ha iniciado tratamiento mediante sustitución enzimática en la enfermedad de Gaucher (imiglucerasa) y la enfermedad de Fabry (alfa galactosidosis A). Está en fase de desarrollo preclínico el tratamiento enzimático para las enfermedades de Hurler, Hunter, Pompe y Maroteaux.<sup>8,9</sup>

Es posible el diagnóstico prenatal mediante la determinación de la actividad enzimática en muestras obtenidas de líquido amniótico o vellosidades coriónicas.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2009  
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. Sanjurjo P, Baldellou A, Aldámiz-Echevarría L. Enfermedades congénitas del metabolismo: bases diagnósticas para el pediatra. Ediciones Ergon, Madrid, 2003.  
2. Zchocke J, Hoffman GF. Vademecum metabolicum. Enfermedades metabólicas pediátricas. 1ª edición en español. Friedrichsdorf, Alemania, Ediciones Milupa, pp. 77-85, 2001.  
3. Borrajo E, Sánchez-Solís M. Patología del metabolismo de los lípidos. Lipoidosis. En: Cruz M. Tratado de pediatría. 8ª ed. Ediciones Ergon, Madrid, pp. 670-689, 2001.  
4. Suzuki Y, Oshima A, Nanba E. B-galactosidase deficiency (B-galactosidosis): GM1 gangliosidosis and

Morquio B disease. In: Scriver CR, Sly WS, Valle D, et al, eds. The metabolic and molecular bases of inherited disease. 8th ed. McGraw-Hill Professional, pp. 3775-810, 2001.  
5. Suzuki Y, Sakuraba H, Oshima A, et al: Clinical and molecular heterogeneity in hereditary beta-galactosidase deficiency. Dev Neurosci 13(4-5):299-303, 1991.  
6. Tasso MJ, Martínez-Gutiérrez A, Carrascosa C, Vázquez S, Tebar R. GM1-gangliosidosis presenting as nonimmune hydrops fetalis: a case report. J Perinat Med 24(5):445-9, 1996.  
7. Bernal Ferrer A, Martí Barranco E, Tomás Vila M,

Oltra Benavent M, Martínez Martínez J, Chabás A. Signos extraneurológicos como orientación hacia el diagnóstico de gangliosidosis GM1 tipo 1. Presentación de tres casos pertenecientes a una misma familia. An Esp Pediatr 50:513-516, 1999.  
8. Castelló Girona F, Domínguez Luengo C, Del Toro Riera M, Chabás Bergon A. Enfermedad de Gaucher (homocigoto D409H/D409H): evolución con tratamiento enzimático sustitutivo. An Esp Pediatr 54:310-312, 2001.  
9. Pintos Morell G. Enfermedad de Fabry: reconocimiento en la edad pediátrica. An Esp Pediatr 57(1):45-50, 2002.