

## Bases neurobiológicas de la depresión

### Neurobiology of depression



**Luis F. Callado**, Columnista Experto de SIIC  
 Doctor en Medicina, Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina y Odontología, Universidad del País Vasco/Euskal Herriko Unibertsitatea, Leioa, España

**Jorge E. Ortega**, Doctor en Farmacia, Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina y Odontología, Universidad del País Vasco, Leioa, España  
**Igor Horrillo**, Licenciado en Farmacia, Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina y Odontología, Universidad del País Vasco, Leioa, España

#### Abstract

*Major depressive disorders are among the most prevalent forms of mental illness, affecting up to approximately 16% of the general population. Currently, most studies agree that depression is mainly produced by an interaction between genetic and environmental factors. In this context, this study of the interaction is key in a better understanding of the pathophysiology of depression. These advances will improve the treatment and prevention of mood disorders. In recent years, the scientific efforts to try to understand the neurobiology of depression have mainly focused on two main theories: the monoamine hypothesis and the neurotrophic hypothesis. The aim of the present article is to review the scientific findings that support both theories.*

**Key words:** depression, monoamines, receptors, neural plasticity, neurotrophic factors

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

#### Resumen

La depresión es uno de los trastornos mentales de mayor prevalencia, afecta aproximadamente a un 16% de la población general. Actualmente, la mayoría de los estudios coinciden en que esta patología se produce por una interacción entre algún tipo de factor predisponente genético y diversos factores ambientales. Es por ello que la investigación del mecanismo o 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 se han llevado a cabo a partir de dos grandes hipótesis, la teoría monoaminérgica y la teoría neurotrófica. El objetivo del presente artículo es hacer una revisión de los hallazgos científicos que avalan ambas teorías.

**Palabras clave:** depresión, monoaminas, receptores, plasticidad neuronal, factores neurotróficos

### Teoría monoaminérgica de la depresión

La historia moderna de la terapia antidepresiva comenzó a mediados del siglo XX con la observación empírica de que la reserpina, un fármaco antihipertensivo, producía estados depresivos asociados a la depleción de las vesículas que contienen catecolaminas en los terminales nerviosos. Por otro lado, la iproniazida, un fármaco con estructura tricíclica inicialmente desarrollado para el tratamiento de la tuberculosis, mejoraba el estado de ánimo de pacientes tratados con este fármaco y que también sufrían depresión.<sup>1</sup> Poco más tarde se descubrió que este efecto era debido a la inhibición de la enzima monoaminoxidasa (MAO), encargada de la degradación de las monoaminas. Años después, la búsqueda, mediante analogía estructural, de nuevos medicamentos antipsicóticos similares a la clorpromazina dio lugar al descubrimiento de un fármaco –la imipramina– que mostró eficacia como antidepresivo y cuyo mecanismo de acción consistía en su capacidad para inhibir la recaptación de monoaminas.

De estas observaciones surgió la teoría monoaminérgica de la depresión,<sup>2,3</sup> que plantea que la etiopatogenia de la

depresión endógena estaría relacionada con una reducción de la actividad monoaminérgica (noradrenérgica, serotoninérgica o de ambos tipos) en el sistema nervioso central (SNC). A partir de ahí se postuló que la acción antidepresiva de diversos fármacos se podría deber a una potenciación de la neurotransmisión como consecuencia del incremento de la concentración de monoaminas a nivel del espacio sináptico.

Los fármacos antidepresivos utilizados hoy en día se basan en ese mismo mecanismo. Por un lado, los inhibidores de la MAO (IMAO) aumentan la disponibilidad de monoaminas dispuestas a ser liberadas al espacio sináptico, y por otro, los inhibidores de la recaptación actúan a través del transportador inhibiendo la recaptación de las monoaminas. Entre los antidepresivos tricíclicos (ATC), algunos de ellos como la imipramina o la amitriptilina bloquean la recaptación tanto de noradrenalina como de serotonina. Otros, sin embargo, son más eficaces bloqueando la recaptación, bien de serotonina (clomipramina) o de noradrenalina (desipramina). La mayor parte de los ATC provocan diversos efectos adversos que en ocasiones pueden llegar a ser graves debido a su acción sobre receptores alfa<sub>1</sub>, H<sub>1</sub>, y receptores muscarínicos. Este fue el motivo que llevó a desarrollar nuevos antidepresivos que presentan, en general, similar eficacia clínica pero mejor perfil de efectos adversos. Dentro de este grupo se encuentran los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) o de noradrenalina (ISRN). Con el objeto de mejorar la eficacia antidepresiva, en los últimos años se han desarrollado fármacos antidepresivos denominados mixtos, que inhiben tanto la recaptación de noradrenalina como la de serotonina (venlafaxina,

Recepción: 31/3/2008 - Aprobación: 30/9/2008  
 Primera edición, www.siicsalud.com: 24/10/2008  
 Patrocinio: Durante la realización de este trabajo, los autores han sido financiados, en parte, por la Bizkaiko Foru Aldundia, el Gobierno Vasco (Programas ETORTEK y SAIOTEK), y el Ministerio de Sanidad y Consumo (Proyectos PI030498, PND2006/45 y CIBER de Salud Mental).  
 Enviar correspondencia a: Luis F. Callado. Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina y Odontología, Universidad del País Vasco. Barrio Sarriena s/n, Leioa-48940, España  
 lf.callado@ehu.es

duloxetina) pero sin mostrar los efectos adversos que presentan los ATC. Sin embargo, no se ha demostrado claramente que posean mayor eficacia que los ISRS o ISRN por sí solos.<sup>4</sup>

Por otra parte, se han realizado numerosos estudios con el objeto de aclarar el papel de la serotonina y de las diversas catecolaminas en el estado de ánimo del individuo. Con el fin de originar una disminución generalizada de los niveles de serotonina en el cerebro se puede eliminar de la dieta el aminoácido esencial precursor de la serotonina, el triptófano, con lo que su síntesis se ve disminuida.<sup>5</sup> Por otro lado, la alfa-metil-p-tirosina origina una inhibición de la síntesis de catecolaminas por inhibición del enzima tirosina hidroxilasa.<sup>5</sup> Bajo estas premisas se ha tratado de estudiar el papel de estos neurotransmisores en la etiopatogenia de la depresión.

Así, sujetos con depresión mayor sometidos a tratamiento con ISRS y con buena respuesta a estos medicamentos, sufrieron recaídas cuando sus niveles de triptófano fueron deplecionados en un porcentaje mayor que cuando fueron deplecionados los de catecolaminas.<sup>6-8</sup> De la misma manera, los sujetos con depresión mayor bajo tratamiento con ISRN y que habían respondido a esta medicación sufrieron recaídas cuando sus niveles de catecolaminas fueron deplecionados en un mayor porcentaje que los de triptófano.<sup>8,9</sup> Estos resultados indican que el mecanismo de acción de los antidepresivos está relacionado preferentemente con los cambios en la concentración de la monoamina que modifican en el SNC, pero no aclara si otros cambios adicionales son necesarios. Además, la imposibilidad de producir cambios de humor o en el estado de ánimo de individuos sanos con depleción de triptófano<sup>6,10-13</sup> o de catecolaminas<sup>8</sup> deja entrever que los antidepresivos podrían inducir otros cambios adaptativos en el cerebro de sujetos deprimidos más allá del propio incremento del neurotransmisor a nivel sináptico.

Por tanto, estos datos apuntan más hacia la implicación de estas monoaminas en el mecanismo de acción antidepresivo de este conjunto de fármacos que en el origen de la depresión. Además, los antecedentes familiares parecen desempeñar un papel relevante. Así, se ha descrito que la depleción de triptófano puede dar lugar a síntomas depresivos en sujetos sin historia psiquiátrica de depresión pero con antecedentes familiares de esta patología, mientras que no ocurre lo mismo en sujetos sin historia psiquiátrica y que carecen de antecedentes familiares.<sup>14</sup> Por lo tanto, parece claro que existe un componente genético en la etiopatogenia de la depresión y que éste podría estar relacionado con el sistema monoaminérgico.

De cualquier modo, la hipótesis monoaminérgica no es capaz de explicar completamente la etiología de la depresión. Si esta hipótesis fuera cierta, las acciones farmacológicas de los fármacos antidepresivos deberían acompañar temporalmente las acciones terapéuticas. Sin embargo, existe una disociación de 2-4 semanas entre la aparición de los efectos neuroquímicos de los antidepresivos (incrementos de los niveles de neurotransmisor) y la aparición de mejoría clínica. Por tanto, este incremento de neurotransmisores a nivel sináptico podría ser sólo el primer paso de una compleja cascada de eventos que resulta en la actividad antidepresiva. Este retraso temporal aún no ha sido explicado por completo, si bien existen algunas teorías al respecto.<sup>15,16</sup> La necesidad de un período de instauración de efectos representa desde el punto de vista biológico una indicación de que ciertos

procesos de síntesis, regulación o desaparición de proteínas deben estar involucrados en la actividad antidepresiva. En concreto, los receptores para esos neurotransmisores, los transportadores hacia el interior de los terminales y los enzimas de síntesis y degradación, son las estructuras proteicas más estudiadas tanto desde el punto de vista neuroquímico como genético.<sup>17,18</sup>

### Hipótesis neurotrófica de la depresión

Numerosas pruebas tanto directas como indirectas parecen apuntar hacia una posible implicación de alteraciones de la plasticidad neuronal en el origen de la depresión. En este sentido, es de especial interés el hecho de que diferentes agentes estresantes parecen capaces también de inducir alteraciones en la plasticidad neuronal que darían como resultado cambios en la morfología celular. En los últimos años ha cobrado gran importancia el estudio del efecto de los factores neurotróficos sobre el estado anímico, sobre todo el factor neurotrófico derivado del cerebro o *brain derived neurotrophic factor* (BDNF) y su receptor tirosina quinasa (TrkB).

Estos estudios han dado lugar a la hipótesis neurotrófica de la depresión, la cual postula que en la depresión se dan alteraciones morfofuncionales en diferentes áreas cerebrales provocadas por una disminución de factores neurotróficos. Estos cambios a su vez podrían estar relacionados con alteraciones en la regulación del eje hipotalámico-hipofisario-suprarrenal (HHS) que podrían ser revertidos tras la administración crónica de antidepresivos.

Este sistema funciona de una manera compleja. Ante un estímulo estresante los órganos sensoriales transmiten la información a las regiones del cerebro encargadas de procesarlas y ponen en marcha la respuesta de *luchahuida* para la supervivencia del individuo. La respuesta al estrés se da en dos fases para la puesta en marcha de los mecanismos fisiológicos y estrategias conductuales destinadas a reestablecer la homeostasis. En primer lugar se da la rápida activación del sistema nervioso simpático, con la consecuente liberación de adrenalina por las neuronas y las células cromafines de la médula suprarrenal, provocando un estado de alerta. En segundo lugar se da la activación del eje HHS, lo que dará lugar a un aumento de los niveles de cortisol en sangre, provocando una redistribución energética sostenida.

La activación del eje HHS comienza con la síntesis del factor liberador de corticotropina (CRF) por parte de las neuronas parvocelulares del núcleo paraventricular del hipotálamo en respuesta al estímulo estresante. Este núcleo está controlado por aferencias límbicas pero también por vías troncoencefálicas. El CRF es secretado junto con la vasopresina al sistema portal hipofisario, a través del cual llegarán a la adenohipófisis. Aquí actuarán sobre sus respectivos receptores de membrana situados en las células corticotropas estimulando la síntesis y la secreción de la hormona corticotropina (ACTH). La vasopresina actúa potenciando el efecto ejercido por el CRF sobre la secreción de ACTH. Esta ACTH es liberada al torrente sanguíneo a través del cual alcanza sus células diana situadas en la zona fasciculada de la corteza suprarrenal. Estas células liberan glucocorticoides (GC) en respuesta a la estimulación por ACTH al torrente sanguíneo. Cuando se alcanzan concentraciones determinadas en sangre, los GC inhiben la liberación de ACTH y CRF por retroalimentación negativa; de forma directa, actuando sobre el hipotálamo y la hipófisis, y de forma indirecta a través de las vías noradrenérgicas, corteza prefrontal, amígdala e

hipocampo. Los glucocorticoides cruzan la membrana celular por difusión pasiva y se unen a sus receptores citosólicos para ejercer su acción. Una vez unidos entran al núcleo para inducir o suprimir la expresión génica uniéndose a elementos de respuesta del ADN específicos o a otros factores de transcripción. En el cerebro, los GC regulan genes que afectan diferentes aspectos funcionales de las neuronas, tales como el metabolismo, conexiones neuronales o la transmisión sináptica.

Existen dos tipos de receptores para glucocorticoides; receptores tipo I o receptor para mineralocorticoides (MR) y tipo II o receptor para glucocorticoides (GR). Ambos tipos están ampliamente distribuidos tanto en tejido periférico como en el SNC. Los MR están ocupados en situación basal y son los encargados del control del ciclo circadiano del HHS. Los GR tienen diez veces menos afinidad por los glucocorticoides que los MR y son activados cuando existen niveles elevados de GC. Su función principal es la del control de la retroalimentación negativa del HHS a través del bloqueo de la expresión génica de CRF y vasopresina, pero también actúan a través de los receptores situados en áreas límbicas.

El glucocorticoide más importante en respuesta al estrés en el humano es el cortisol (corticosterona en roedores) y ejerce múltiples funciones en sus órganos diana; metabólicas, inmunológicas y sobre el SNC. En los últimos años el efecto inducido por los glucocorticoides sobre el SNC ha sido el centro de muchos estudios, puesto que existe creciente información clínica y experimental de que cambios en la expresión de factores neurotróficos como respuesta al estrés podrían estar implicados en etiopatogenia de la depresión.

Los factores neurotróficos son los principales reguladores de la formación y plasticidad de la red neuronal. El BDNF es un factor trófico perteneciente a la clase de las neurotrofinas, presente tanto en el SNC como en el sistema nervioso periférico. Es sintetizado y liberado por neuronas y actúa sobre las diferentes líneas de células nerviosas. Puede ser liberado tanto en las sinapsis como fuera de ellas, e interactúa con receptores de la familia de las tirosina quinasa a nivel presináptico y postsináptico. Además de su papel en la neurogénesis y en la supervivencia celular, el BDNF es un importante mediador de eficacia sináptica, conectividad neuronal y plasticidad neuronal.<sup>19</sup>

El BDNF está implicado en la fisiopatología de trastornos del estado de ánimo<sup>20</sup> tales como la depresión mayor o el trastorno bipolar. En este sentido se ha demostrado que el estrés crónico disminuye la expresión de diferentes factores neurotróficos, lo que puede contribuir a la aparición de las alteraciones morfofuncionales halladas *post mortem* en cerebros de sujetos diagnosticados previamente de depresión. El tratamiento antidepressivo, por el contrario, aumenta los niveles de expresión de factores neurotróficos y la neurogénesis en el hipocampo. En este sentido se ha propuesto que éstos podrían bloquear o revertir la atrofia del hipocampo provocada por el estrés crónico.<sup>20</sup> Numerosos estudios demuestran que existen niveles bajos de BDNF en personas diagnosticadas con depresión,<sup>21,22</sup> y que estos niveles se ven aumentados en quienes han recibido tratamiento antidepressivo.<sup>23</sup> Incluso se ha propuesto que normalizar los niveles de BDNF en el cerebro podría ser una de las bases neuroquímicas de consecución del efecto antidepressivo.<sup>24</sup>

Un trabajo reciente ha intentado explicar mediante estudios en roedores de qué manera el estrés puede afectar la expresión de BDNF y cómo el tratamiento crónico

con antidepressivos puede revertir este efecto.<sup>25</sup> En ese estudio se describe cómo el estrés provoca la metilación de la histona que rodea al promotor del gen de BDNF suprimiendo su transcripción. El tratamiento crónico con el antidepressivo imipramina provocaría una acetilación en la misma histona afectada por el estrés, contrarrestando esta supresión. El tratamiento antidepressivo no sería capaz de afectar las histonas que no han sufrido metilación. Esta podría ser una respuesta a por qué el tratamiento antidepressivo no afecta al estado anímico de las personas no deprimidas. El estudio de modelos animales de estrés crónico ha podido corroborar que las alteraciones morfofuncionales halladas en cerebros de pacientes deprimidos pueden ser debidas a una disminución en los niveles de factores neurotróficos provocada por el aumento sostenido de los niveles de glucocorticoides.<sup>26</sup>

En el mismo sentido, se ha descrito mediante técnicas de neuroimágenes que estos mecanismos pueden provocar cambios morfológicos en el cerebro de pacientes que sufren depresión. Se ha observado que estos sujetos presentan anomalías funcionales y estructurales en áreas límbicas como la corteza prefrontal, el hipocampo y la amígdala, que podrían ser la causa de las alteraciones emocionales y cognitivas observadas en ellos.<sup>27-29</sup> Mediante técnicas morfométricas también se ha podido demostrar que existe una alteración celular en esas regiones con pérdida y atrofia de las células nerviosas tanto gliales como neuronales.<sup>30</sup> Estas tres áreas están implicadas en la regulación de la respuesta adaptativa al estrés a través de un estrecho control sobre el hipotálamo.

Más del 50% de las personas diagnosticadas con depresión presentan alteraciones en el control del eje HHS. La mayor parte de los estudios señalan que existe un hipercortisolismo en estas personas, tal como ocurre en situaciones de estrés crónico. Incluso se ha observado hipertrofia de las glándulas suprarrenales.<sup>31</sup> Como ocurre en otras situaciones, también existen algunos estudios que defienden que la exposición prolongada a estímulos estresantes puede provocar hipocortisolismo,<sup>32</sup> aunque no los relacionan directamente con enfermedades psiquiátricas. También existen evidencias clínicas de un aumento del ARNm de CRF tanto en el hipotálamo, como en núcleos basales o en el hipocampo,<sup>33,34</sup> lo que también demostraría la existencia de hiperactividad del sistema.

Finalmente, se ha comprobado que en el cerebro de personas diagnosticadas con depresión existe una alteración en la expresión de los receptores para GC en el hipocampo y en la corteza, por lo que presentan una disminución de ambas poblaciones de receptores. El tratamiento crónico de ratas con GC provoca cambios similares a los observados en cerebros de sujetos deprimidos. Al parecer, los cambios provocados por los GC están asociados a un mal balance entre MR/GR.<sup>30,35</sup> Esta disminución en la expresión de los receptores para GC llevaría a una alteración del control de la retroalimentación negativa sobre el HHS por parte de las áreas límbicas, lo que supondría un mantenimiento de los niveles altos tanto de CRF como de GC.

Aunque la mayor parte de la comunidad científica está de acuerdo en que existe una alteración del control del HHS en los trastornos depresivos, todavía no está claro si ésta es la causa o la consecuencia de las alteraciones observadas. Ni siquiera está claro si en este desajuste se da primero un aumento de CRF o de cortisol.

En conclusión, a pesar de que las investigaciones realizadas en los últimos años han aportado gran cantidad de datos acerca de las alteraciones neurobiológicas que aparecen en la depresión, todavía son necesarios nuevos ha-

llazgos que amplíen considerablemente nuestro conocimiento de los mecanismos etiopatogénicos de la enfer-

medad y que permitan el diseño de tratamientos más específicos y eficaces.

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

- Crane GE. Iproniazid (marsilid) phosphate, a therapeutic agent for mental disorders and debilitating diseases. *Psychiatr Res Rep Am Psychiatr Assoc* 135:142-52, 1957.
- Schildkraut JJ. The catecholamine hypothesis of affective disorders: a review of supporting evidence. *Am J Psychiatry* 122:509-22, 1965.
- Praag HV. Depression, suicide and serotonin metabolism in the brain. In: Post RM, Ballenger JC, editors. *Neurobiology of mood disorders*. Baltimore: Williams and Wilkins pp. 601-618, 1984.
- Ballesteros J, Callado LF, Gutiérrez M. An independent meta-analysis using summary data for clinical response, remission, and discontinuation for any reason from the 6 pivotal phase III randomized clinical trials of duloxetine in major depressive disorder. *J Clin Psychopharmacol* 27:219-21, 2007.
- Heninger GR, Delgado PL, Charney DS. The revised monoamine theory of depression: a modulatory role for monoamines, based on new findings from monoamine depletion experiments in humans. *Pharmacopsychiatry* 29:2-11, 1996.
- Delgado PL, Charney DS, Price LH, et al. Serotonin function and the mechanism of antidepressant action. Reversal of antidepressant-induced remission by rapid depletion of plasma tryptophan. *Arch Gen Psychiatry* 47:411-8, 1990.
- Delgado PL, Miller HL, Salomon RM, et al. Tryptophan-depletion challenge in depressed patients treated with desipramine or fluoxetine: implications for the role of serotonin in the mechanism of antidepressant action. *Biol Psychiatry* 46:212-20, 1999.
- Miller HL, Delgado PL, Salomon RM, et al. Clinical and biochemical effects of catecholamine depletion on antidepressant-induced remission of depression. *Arch Gen Psychiatry* 53:117-28, 1996.
- Delgado PL, Miller HL, Salomon RM, et al. Monoamines and the mechanism of antidepressant action: effects of catecholamine depletion on mood of patients treated with antidepressants. *Psychopharmacol Bull* 29:389-96, 1993.
- Young SN, Smith SE, Pihl RO, et al. Tryptophan depletion causes a rapid lowering of mood in normal males. *Psychopharmacology (Berl)* 87:173-7, 1985.
- Smith SE, Pihl RO, Young SN, et al. A test of possible cognitive and environmental influences on the mood lowering effect of tryptophan depletion in normal males. *Psychopharmacology (Berl)* 91:451-7, 1987.
- Smith KA, Fairburn CG, Cowen PJ. Relapse of depression after rapid depletion of tryptophan. *Lancet* 349:915-9, 1997.
- Moreno FA, Gelenberg AJ, Heninger GR, et al. Tryptophan depletion and depressive vulnerability. *Biol Psychiatry* 46:498-505, 1999.
- Benkelfat C, Ellenbogen MA, Dean P, et al. Mood-lowering effect of tryptophan depletion. Enhanced susceptibility in young men at genetic risk for major affective disorders. *Arch Gen Psychiatry* 51:687-97, 1994.
- Blier P, De Montigny C. Current advances and trends in the treatment of depression. *Trends Pharmacol Sci* 15:220-6, 1994.
- Artigas F, Romero L, De Montigny C, et al. Acceleration of the effect of selected antidepressant drugs in major depression by 5-HT1A antagonists. *Trends Neurosci* 19:378-83, 1996.
- Mateo Y, Fernández-Pastor B, Meana JJ. Acute and chronic effects of desipramine and clorgyline on alpha(2)-adrenoceptors regulating noradrenergic transmission in the rat brain: a dual-probe microdialysis study. *Br J Pharmacol* 133:1362-70, 2001.
- Brunello N, Mendlewicz J, Kasper S, et al. The role of noradrenaline and selective noradrenaline reuptake inhibition in depression. *Eur Neuropsychopharmacol* 12:461-75, 2002.
- Hashimoto K, Shimizu E, Iyo M. Critical role of brain-derived neurotrophic factor in mood disorders. *Brain Res Brain Res Rev* 45:104-14, 2004.
- Duman RS, Monteggia LM. A neurotrophic model for stress-related mood disorders. *Biological Psychiatry* 59:1116-1127, 2006.
- Chen B, Dowlatshahi D, MacQueen GM, et al. Increased hippocampal bdnf immunoreactivity in subjects treated with antidepressant medication. *Biological Psychiatry* 50:260-265, 2001.
- Karege F, Vaudan G, Schwald M, et al. Neurotrophin levels in postmortem brains of suicide victims and the effects of antemortem diagnosis and psychotropic drugs. *Brain Res Mol Brain Res* 136:29-37, 2005.
- Piccinni A, Marazziti D, Catena M, et al. Plasma and serum brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in depressed patients during 1 year of antidepressant treatments. *Journal of Affective Disorders (in press)*, 2007.
- Castren E, Voikar V, Rantamaki T. Role of neurotrophic factors in depression. *Curr Opin Pharmacol* 7:18-21, 2007.
- Tsankova NM, Berton O, Renthal W, et al. Sustained hippocampal chromatin regulation in a mouse model of depression and antidepressant action. *Nat Neurosci* 9:519-25, 2006.
- Berton O, Nestler EJ. New approaches to antidepressant drug discovery: beyond monoamines. *Nat Rev Neurosci* 7:137-51, 2006.
- Sheline YI, Gado MH, Kraemer HC. Untreated depression and hippocampal volume loss. *Am J Psychiatry* 160:1516-8, 2003.
- Bremner JD, Vythilingam M, Vermetten E, et al. Effects of glucocorticoids on declarative memory function in major depression. *Biol Psychiatry* 55:811-5, 2004.
- Drevets WC. Neuroimaging abnormalities in the amygdala in mood disorders. *Ann NY Acad Sci* 985:420-44, 2003.
- Rajkowska G. Postmortem studies in mood disorders indicate altered numbers of neurons and glial cells. *Biol Psychiatry* 48:766-77, 2000.
- Rubin RT, Phillips JJ, Sadow TF, et al. Adrenal gland volume in major depression. Increase during the depressive episode and decrease with successful treatment. *Arch Gen Psychiatry* 52:213-8, 1995.
- Fries E, Hesse J, Hellhammer J, et al. A new view on hypocortisolism. *Psychoneuroendocrinology* 30:1010-6, 2005.
- Raadtsheer FC, Hoogendijk WJ, Stam FC, et al. Increased numbers of corticotropin-releasing hormone expressing neurons in the hypothalamic paraventricular nucleus of depressed patients. *Neuroendocrinology* 60:436-44, 1994.
- Arborelius L, Owens MJ, Plotsky PM, et al. The role of corticotropin-releasing factor in depression and anxiety disorders. *J Endocrinol* 160:1-12, 1999.
- López JF, Chalmers DT, Little KY, et al. A.E. Bennett Research Award. Regulation of serotonin1A, glucocorticoid, and mineralocorticoid receptor in rat and human hippocampus: implications for the neurobiology of depression. *Biol Psychiatry* 43:547-73, 1998.

# Diagnóstico precoz de la enfermedad de Parkinson

## *Early diagnosis in Parkinson's disease*

Carlos Andrés Juri Clavería, Columnista Experto de SIIC  
Instructor Asociado, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile

Reinaldo Uribe San Martín  
Alumno-Interno de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile,  
Santiago, Chile

### Abstract

*Parkinson's disease (PD) is a neurodegenerative disorder clinically characterised by motor symptoms, and these manifestations arise after an extensive loss of dopaminergic neurons in the substantia nigra. In the last decades evidence has emerged to show that the onset of neurodegeneration in PD probably begins many years before the onset of motor symptoms. Additionally non-motor manifestations, such as olfactory dysfunction, REM behavioural disorder, depression and constipation, also arise earlier than motor manifestations in the course of the disease. Neuroimages are useful in identifying subjects at risk of developing PD, as the result of early non-motor manifestations, or carriers of genetic mutations associated with familial PD. In this article we review the available evidence in diagnosing PD in the early non-motor stage and how this approach could help us to improve the treatment of PD patients.*

**Key words:** Parkinson's disease, early diagnosis, olfactory dysfunction, REM behavioural disorder, functional neuroimagen

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

### Resumen

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 nigra. 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 para un mejor tratamiento de esta población de pacientes.

**Palabras clave:** enfermedad de Parkinson, diagnóstico precoz, disfunción olfatoria, trastorno conductual del REM, neuroimágenes funcionales

### Introducción

La enfermedad de Parkinson (EP) es un trastorno neurodegenerativo que se caracteriza esencialmente por la pérdida progresiva de neuronas dopaminérgicas, principalmente en la sustancia negra, pars compacta.<sup>1</sup> Esta enfermedad está presente en cerca del 1% de la población mayor de 60 años y se estima que alrededor de 30 millones de personas en el mundo estarán afectados por ella en el año 2025.<sup>2</sup>

Si bien característicamente la sintomatología motora manifestada por rigidez, bradicinesia, temblor de reposo y presencia de inestabilidad postural han sido y continúan siendo los pilares del diagnóstico, hemos asistido en los últimos años a la aparición de numerosas herramientas de diagnóstico que permitirían aproximarse más tempranamente a establecer la presencia de la EP y en algunos casos adelantarse en años a sus síntomas motores.<sup>3,4</sup> También en los últimos tiempos hemos presenciado una nueva forma de clasificar esta enfermedad en virtud de las alteraciones anatomopatológicas existentes y que serviría de sustento a las estrategias de diagnóstico temprano.<sup>5</sup>

El objetivo de este artículo es revisar los aspectos más relevantes sobre el diagnóstico precoz en la enfermedad de Parkinson, enfatizando en las bases anatomopatológi-

cas, las alteraciones premotoras mejor caracterizadas y la utilidad de las neuroimágenes en esta etapa de la enfermedad.

### Clasificación anatomopatológica

En la primera descripción conocida sobre la EP, James Parkinson señaló, en 1817, que la médula espinal podría ser el sitio donde radicara el daño en los sujetos portadores.<sup>6</sup> Fue Edouard Brissaud, en 1894, quien describiera el compromiso de la sustancia negra (*locus niger*) en un sujeto portador de parkinsonismo secundario a un tuberculoma. En 1919, Constantin Tretiakoff describió la despigmentación de la sustancia negra en el cerebro de 9 sujetos afectados por EP.<sup>7</sup> En 1956, Carlsson describe que la dopamina y la norepinefrina están reducidas en un modelo animal de parkinsonismo, y en 1960, Hornykiewicz y Birkmayer demostraron que los cerebros de portadores de EP tenían una marcada reducción del contenido de dopamina en relación con sujetos normales.<sup>8,9</sup> Desde entonces quedó establecido que el defecto esencial en los portadores de EP es la pérdida del neurotransmisor dopamina, secundaria a la muerte de las neuronas que lo producen, las que se localizan en la sustancia negra mesencefálica.

En 2003, Braak y col.<sup>5</sup> publicaron un estudio basado en el análisis *post mortem* de 13 cerebros, según los hallazgos clasificaron a los sujetos con EP definitiva o EP en diferentes estadios preclínicos. Esta clasificación se fundamenta en la presencia de cuerpos de Lewy, depósitos intraneuronales de acúmulos constituidos por proteínas, entre ellas la sinucleína alfa.<sup>5</sup> Por lo tanto, estos autores no in-

Recepción: 23/4/2008 - Aprobación: 14/12/2008  
Primera edición, www.siic.salud.com: 17/12/2008  
Enviar correspondencia a: Carlos Andrés Juri Clavería, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile  
cjuri@uc.cl

corporan la muerte neuronal como criterio de clasificación. En algunas regiones como la sustancia negra suele existir superposición entre muerte neuronal y presencia de cuerpos de Lewy; sin embargo, en otras áreas como la corteza cerebral y el bulbo olfatorio, la presencia de dichas inclusiones supera el grado de muerte neuronal, en la actualidad se desconoce cuál es el verdadero significado funcional de dichos depósitos.<sup>10,11</sup> De este modo propusieron una clasificación de la EP en seis estadios anatomopatológicos. Según ellos, el primer estadio involucra sólo el compromiso de estructuras bajas del tronco encéfalo y del bulbo olfatorio y clínicamente se manifestaría sólo por hiposmia. En una siguiente etapa el compromiso se extendería a la protuberancia, condicionando manifestaciones como el trastorno conductual del sueño REM. Recién en la etapa III las manifestaciones anatomopatológicas se extenderían hasta la sustancia negra, marcando el inicio de los síntomas motores característicos de la EP. En la etapa IV el compromiso se extendería a regiones límbicas con el resultados de manifestaciones neuropsiquiátricas y en las etapas V y VI aparecerían alteraciones a nivel cortical cada vez más difuso, lo que determinaría la instauración del deterioro cognitivo en esta población.<sup>5</sup>

Vista así la EP se constituye en una enfermedad que compromete todo el encéfalo y el sistema autonómico periférico, en particular el sistema entérico, en sus diferentes estadios evolutivos y en forma secuencial y potencialmente predecible.<sup>12</sup> Más allá de las limitaciones de un estudio de este tipo, pues es imposible asegurar que los sujetos evolucionarán hacia la EP sobre la base de la anatomía patológica, el valor de esta aproximación es que da un sustento anatomopatológico a las manifestaciones premotoras y a la progresión de esta condición en los sujetos afectados.

En virtud de esta línea de pensamiento se puede proponer entonces que la EP es una condición neurodegenerativa que tendría al menos cuatro estadios evolutivos desde el punto de vista clínico y cada uno de ellos se asociaría con un correlato neuropatológico.<sup>3</sup>

## Estadios evolutivos

**Asintomático:** En esta etapa la muerte neuronal estaría predominantemente confinada a estructuras del tronco encéfalo. Sin manifestaciones clínicas asociadas.

**Sintomático premotor:** correspondería a las etapas I y II de Braak. En este período existe daño neuronal en estructuras del bulbo olfatorio, bulbo raquídeo y protuberancia. Aquí las manifestaciones son esencialmente no motoras, en particular corresponderían a disfunción olfatoria, trastorno conductual del sueño REM, algunas manifestaciones autonómicas y posiblemente trastornos afectivos como depresión o cognitivos sutiles como disfunción ejecutiva de menor intensidad.

**Sintomático motor:** Esta es la etapa comúnmente conocida como el inicio de la EP. Correspondería a las etapas III y IV de Braak y se caracteriza por la presencia de las manifestaciones motoras típicas de la EP en sus diversas combinaciones. Es la etapa más frecuente de consulta y diagnóstico y de comienzo del tratamiento.

**Sintomático posmotor o multisistémico:** Esta etapa se corresponde con los estadios V y VI de Braak. En estos pacientes se han instaurado hace varios años las manifestaciones motoras de la EP y aparecen progresivamente con mayor intensidad las manifestaciones no motoras, en las que las afecciones cognitivas, psiquiátricas y autonómicas comienzan a prevalecer por sobre los rasgos motores típicos.

Es aún imposible determinar la velocidad de progresión del daño o la duración estimada de cada etapa de la enfermedad y además existe un grado importante de variabilidad entre los distintos afectados, no solo en las distintas manifestaciones clínicas, sino también en la intensidad de los síntomas y en su velocidad de progresión.<sup>12</sup>

A continuación describiremos las manifestaciones mejor caracterizadas de la etapa premotor de la EP y los posibles marcadores biológicos de este estadio evolutivo y analizaremos el significado de ellos desde la perspectiva clínica y su aporte a la investigación en esta enfermedad.

## Manifestaciones clínicas tempranas Trastorno conductual del sueño REM

El trastorno conductual del sueño REM (TCR) es una parasomnia caracterizada por la pérdida de la atonía fisiológica del sueño REM, que da como resultado la aparición de episodios de descontrol conductual, generalmente muy violentos, que corresponden al correlato motor de la actividad onírica propia de esta etapa del sueño ("una actuación de los sueños").<sup>13</sup> Estos pacientes refieren habitualmente ensoñaciones muy vívidas y frecuentemente se autoagreden o agreden al compañero de cama. En la Tabla 1 se señalan los criterios diagnósticos para esta enfermedad, los cuales están basados en la historia clínica y en la aparición durante la fase REM de actividad electromiográfica en la polisomnografía o en la visualización de movimientos en la videosomnografía. Es interesante destacar que el diagnóstico de TCR se podría realizar a expensas de una evaluación clínica, basado principalmente en el comportamiento durante el sueño observado por el compañero de cama. La sensibilidad con esta metodología alcanza un 100%, con una especificidad del 99%. Sin embargo, no es posible establecer el diagnóstico de esta manera en pacientes con EP, ya que la sensibilidad cae a sólo un 33%,<sup>14</sup> por lo que en estos casos se hace necesario el uso de una polisomnografía. Además, los síntomas observados en el TCR pueden ser imitados por otros trastornos como el SAHOS.<sup>15</sup>

En la fisiopatología del TCR estarían involucrados los núcleos del troncoencéfalo. Los mecanismos supraespinales

**Tabla 1.** Criterios diagnósticos para el trastorno conductual del sueño REM. (Adaptado de: American Academy of Sleep Medicine (2001). *International classification of sleep disorders, revised: diagnostic and coding manual*. Rochester, Minnesota, EE.UU.).

Criterios diagnósticos para el trastorno conductual del REM
A. Relato de comportamiento violento durante el sueño
B. Actividad motora como correlato del contenido onírico
C. Al menos una de las siguientes características está presente: <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Conductas violentas o potencialmente peligrosas</li> <li>2. Aparente «actuación de los sueños»</li> <li>3. Interrupción del sueño secundaria a los eventos</li> </ol>
D. La monitorización polisomnográfica muestra al menos una de las siguientes características electrofisiológicas durante el sueño REM: <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Aumento de la actividad electromiográfica (EMG)</li> <li>2. Contracciones EMG aumentadas del mentón o extremidades, independiente de la actividad EMG del mentón y una o más de las siguientes características clínicas durante el sueño REM               <ol style="list-style-type: none"> <li>a. Frecuentes movimientos bruscos de extremidades o tronco</li> <li>b. Comportamientos complejos, vigorosos o violentos</li> <li>c. Ausencia de actividad epiléptica asociada</li> </ol> </li> </ol>
E. Los síntomas no se asocian a trastornos mentales pero pueden estar asociados con enfermedades neurológicas
F. Pueden estar presentes otros trastornos del sueño, por ejemplo, terrores nocturnos o sonambulismo, pero éstos no son la causa del comportamiento

Nota: Los criterios mínimos son B + C.

responsables de la atonía del REM se originan en la protuberancia, en el núcleo alfa *peri-locus coeruleus*. Este centro excita neuronas del núcleo *reticularis magnocellularis* bulbar, que a su vez genera impulsos inhibitorios que alcanzan las neuronas alfa espinales, produciendo una hiperpolarización y por ende atonía muscular, que resulta entonces de una inhibición activa y no como simple resultado de un cese pasivo del tono muscular. El daño de estas estructuras llevaría a la pérdida de este freno, al permitir actividad muscular durante el sueño REM y por lo tanto el correlato conductual de las ensoñaciones.<sup>13</sup> La actividad motora observada durante el TCR no presenta signos de parkinsonismo. En el estudio de De Cock y col.<sup>16</sup> se evaluó la presencia de bradicinesia, temblor e hipotonía durante el sueño REM mediante videopolisomnogramas de 51 pacientes con TCR y EP. Sorprendentemente, los movimientos observados son rápidos, coordinados y simétricos, sin signos obvios de parkinsonismo. Todos los pacientes tenían parkinsonismo asimétrico al estar despiertos, coincidente con el lado afectado durante el sueño REM. De esta manera existiría una recuperación motora durante el TCR, ya que los movimientos generados por la corteza motora seguirían la vía piramidal sin hacer relevo en los ganglios basales.

Este trastorno puede ser idiopático (sin causa aparente) o secundario, si se asocia a enfermedades degenerativas del sistema nervioso central, uso o privación de drogas, etc.<sup>13,17</sup> Sin embargo, cabe hacer notar que el TCR puede anteceder en años el inicio de la enfermedad neurodegenerativa, muchos de los casos inicialmente rotulados como idiopáticos llegarán a ser secundarios, como se señalará más adelante. Las características clínicas de los pacientes con TCR son: predominio en hombres, adultos mayores (edad promedio de inicio de los síntomas, 50-65 años), presencia de actividad motora variable durante el sueño, desde vocalizaciones a comportamientos complejos como agresiones al compañero(a) de cama, conductas violentas durante el sueño, aparición en la segunda mitad de la noche (mayor cantidad de REM); frecuente en pacientes con enfermedades neurodegenerativas como EP, atrofia multisistémica (AMS), demencia por cuerpos de Lewy (DCL), parálisis supranuclear progresiva (PSP) y degeneración corticobasal (DCB), anticipándose incluso al inicio de la enfermedad neurodegenerativa en un significativo porcentaje de los casos.

En 2006 Iranzo y col.<sup>18</sup> publicaron un estudio retrospectivo de 44 pacientes con TCR, y encontraron que el 45% de ellos presentó un trastorno neurológico (EP, DCL, AMS, déficit cognitivo leve), en promedio 11.5 años después del comienzo de los síntomas clínicos de TCR y 5.1 años luego del diagnóstico polisomnográfico de TCR, catalogado inicialmente como idiopático. Los pacientes que evolucionaron a una enfermedad neurológica fueron aquellos que presentaban el TCR con mayor tiempo de evolución.

Si el TCR es una manifestación clínica temprana de las enfermedades neurodegenerativas, principalmente de alfasinucleinopatías, sería eventualmente posible identificar otros marcadores coexistentes con este trastorno. En este sentido se halló que estos pacientes presentan una disminución de la perfusión en tronco encéfalo, cuerpo estriado y corteza, similar a lo observado durante la EP,<sup>19</sup> además muestran un marcado déficit olfatorio con respecto a controles sanos, sin correlación con la duración de este trastorno o la aparición de signos de parkinsonismo.<sup>20</sup> Sin embargo, Stiasny-Kolster y col.<sup>21</sup> encontraron en 30 pacientes con TCR un umbral olfativo significativamente mayor, con puntajes de discriminación e identificación más

bajos y signos de parkinsonismo en 5 pacientes, estos últimos con una larga historia de TCR idiopático. De los 5 pacientes con parkinsonismo, 4 cumplían con los criterios de EP. Además, mediante técnicas de SPECT se demostró degeneración nigroestriatal subyacente, principalmente en los pacientes con mayor duración del TCR. En estudios posteriores se observó que la disfunción olfatoria presente en el TCR estaría asociada a la presencia de narcolepsia y no al diagnóstico *per se* de TCR.<sup>21</sup>

También otros estudios con neuroimágenes funcionales<sup>22,23</sup> demostraron la existencia de disfunción progresiva en la vía dopaminérgica nigroestriatal de los sujetos con TCR subclínico y clínico, así como en la EP. Lo anterior contrasta con lo observado en aquellos trastornos neurodegenerativos caracterizados por el depósito anormal de proteína Tau, como ocurre en la enfermedad de Alzheimer, demencia frontotemporal, degeneración ganglionar corticobasal y parálisis supranuclear progresiva. En todas estas "taupatías", la prevalencia observada de TCR es menor del 3%, muy por debajo de lo informado en EP y otras alfasinucleinopatías.<sup>24</sup> Incluso en aquellas condiciones con daño importante de la sustancia negra *pars compacta*, la asociación con TCR sólo se observa en presencia de depósitos de alfasinucleína.<sup>25</sup>

En la búsqueda de marcadores sutiles tempranos adicionales de EP, Postuma y col.<sup>26</sup> estudiaron 25 pacientes con TCR, documentado polisomnográficamente y sin hallazgos clínicos de EP. Encontraron en ellos alteraciones en la discriminación de los colores y el olfato, así como anomalías sutiles de la marcha y la motricidad, presentes en casi la mitad de los pacientes. El compromiso tiende a ser generalizado y abarca estas tres áreas, puesto que quienes tenían compromiso en una de estas funciones, también tendían a presentarlo en otras. Además estos pacientes tenían mayor grado de alteraciones autonómicas, tales como disfunción eréctil y de esfínteres, respecto de los controles.

Finalmente, una vez instaurados los síntomas propiamente motores de la EP, el TCR está asociado a la aparición de alteraciones principalmente cognitivas. Así, se ha observado que la presencia de alucinaciones y TCR implican un mayor riesgo de compromiso en la memoria a corto y largo plazo, alteraciones en las habilidades de lógica y funciones frontales de los pacientes con EP.<sup>16</sup> Además, se encontró mayor duración de la enfermedad y por esto se trata de pacientes más añosos, con mayores complicaciones motoras y que usan mayores dosis de levodopa.<sup>27,28</sup>

### Disfunción olfatoria

Numerosos estudios comunicaron disfunciones olfatorias en pacientes con EP. Estos déficit olfatorios involucran funciones como dificultad en la detección, identificación y discriminación de olores que son independientes de la duración o gravedad de la EP.<sup>29-31</sup> En estos pacientes se observan alteraciones estructurales en el tracto olfatorio que pueden explicar estas disfunciones.<sup>32,33</sup> Inesperadamente, análisis histológicos revelaron que el número total de neuronas inmunorreactivas en el bulbo olfatorio es dos veces más alta en los pacientes con EP, en comparación con los controles. Los autores sugieren que debido a que la dopamina es un inhibidor de la transmisión olfativa, el aumento de las neuronas dopaminérgicas sería responsable de la hiposmia en estos pacientes, y explicaría por qué ésta no mejora con el tratamiento con levodopa.<sup>34</sup>

La aparición de hiposmia está relacionada selectivamente con el déficit de las vías dopaminérgicas nigroestriatales,<sup>35,36</sup>

encontrándose incluso en pacientes sin tratamiento y de reciente diagnóstico de EP. En un estudio de casos y controles se encontró que el 68% de los pacientes con EP refirieron hiposmia al inicio de la aparición de los síntomas motores, siendo aproximadamente un año después del diagnóstico de EP. Mientras que la pérdida del olfato fue referida sólo en un 3% de los controles.<sup>29</sup>

La pérdida o reducción de la capacidad olfatoria tiene lugar incluso con años de anticipación a la aparición de los síntomas motores. Recientemente, un estudio que siguió durante 4 años a pacientes con hiposmia idiopática encontró que un 7% de estos individuos presentó manifestaciones clínicas de EP y, en total, 13% manifestaban trastornos del sistema motor.<sup>37</sup> En el *Honolulu Heart Program* se determinó el olfato en 2 263 ancianos, y se encontró una asociación entre el deterioro del olfato y la aparición futura de EP. En esta población, 164 sujetos que fallecieron sin ser diagnosticados de EP durante el seguimiento; fortuitamente, en el examen post-mortem de 17 de ellos, se hallaron cuerpos de Lewy en la sustancia negra y en el *locus coeruleus*, además tenían un puntaje de olfato significativamente menor comparado con los sujetos sin hallazgo de cuerpos de Lewy en la autopsia.<sup>38</sup>

En otro estudio, se realizó DAT SPECT a 30 pacientes con pérdida olfatoria idiopática para determinar la integridad nigroestriatal dopaminérgica y ecografía transcraneal. En 11 pacientes se observó un incremento en la ecogenicidad de la sustancia negra (marcador de susceptibilidad para la EP). En cinco de ellos, además, se encontró un DAT SPECT alterado. Incluso, uno de los pacientes presentaba signos sutiles de parkinsonismo al momento del estudio.<sup>4</sup>

En parientes asintomáticos de personas con formas familiares o esporádicas de EP se han observado disfunciones olfatorias;<sup>39</sup> esto indica que la disfunción olfatoria idiopática está asociada con un incremento en el riesgo de EP, como se observó en un estudio prospectivo de cohorte en el que se analizó la sensibilidad olfatoria de 361 familiares asintomáticos de primer grado de pacientes con EP, en el que se encontraron 40 con hiposmia. Luego de 2 años de seguimiento, el 10% de este subgrupo con hiposmia presentó EP y otro 12% tuvo anomalías detectables en las imágenes del DAT SPECT, comparados con aquellos sin alteraciones olfatorias.<sup>40</sup>

En otro estudio se examinó la función olfatoria en 250 familiares de pacientes con EP, se encontraron 25 con hiposmia, a los cuales se les realizaron imágenes con DAT SPECT: 4 de los 25 presentaron reducción en la unión al transportador de dopamina estriatal, 2 de estos últimos subsecuentemente presentaron parkinsonismo clínico 6 a 12 meses luego del estudio con DAT SPECT. Este evento no ocurrió en los familiares sin alteración olfativa.<sup>41</sup> Coincidentemente, en 62 gemelos discordantes para EP, la habilidad para identificar olores estaba reducida aquellos con EP, mientras que en los gemelos no afectados por EP no fue posible detectar hiposmia. Luego de aproximadamente 7.3 años de seguimiento, 2 gemelos inicialmente no afectados por EP, presentaron la enfermedad con una gran declinación en los puntajes de la prueba de olfato. Los autores concluyen que la hiposmia no estaría presente más que 7 años antes de los síntomas motores de la EP.<sup>42</sup>

La disfunción olfatoria también se ha observado en pacientes con alteraciones premotoras, principalmente con alteraciones del sueño como el trastorno conductual del REM, lo cual se comentará más adelante. Así, la prueba de olfato es un examen fácil de realizar y que serviría para la detección precoz de pacientes con riesgo de EP y tendría

un papel fundamental en el desarrollo de futuras estrategias diagnósticas para las etapas premotoras de la EP.

### Depresión

La presencia de depresión en sujetos con EP es significativamente mayor de la observada en la población general, con cifras variables que muestran prevalencia entre 40% y 60%.<sup>43</sup> Una serie de trabajos, principalmente de casos y controles y de cohorte, han demostrado que la presencia de depresión es un factor de riesgo de EP. Así, un metanálisis reciente muestra que la presencia de depresión confiere un mayor riesgo relativo de padecer EP: entre 1.3 y 3.5, dependiendo del estudio analizado.<sup>44</sup> Las causas de esta observación no son claras, aunque probablemente se relacionen con el compromiso de estructuras de tronco encéfalo y la disminución de los niveles de neurotransmisores que tiene lugar desde las etapas promotoras de la EP.

Hallazgos similares aunque en un número escaso de estudios se han comunicado para la presencia de ansiedad.

### Constipación

La constipación es frecuente en portadores de EP, especialmente más prevalente en esta población es la existencia de síntomas intensos como la necesidad de asistencia para la defecación.<sup>45</sup> Varios estudios epidemiológicos demostraron la presencia de constipación como síntoma precedente a la aparición de las manifestaciones motoras de la EP. Uno de los trabajos con mayor número de sujetos y de mayor seguimiento ha sido el estudio de Abbott y col.<sup>46</sup> En él, 6 790 individuos sin EP fueron interrogados sobre sus hábitos evacuatorios y luego fueron reevaluados para analizar la evolución hacia EP; a lo largo de 24 años desde la observación inicial, se obtuvo que la incidencia de EP a una media de 12 años disminuía significativamente desde 18.9 por 100 000 en aquellos con menos de un movimiento intestinal por día, en comparación con 3.8 por 100 000 en aquellos con más de 2 movimientos diarios. Otros estudios han obtenido resultados similares.<sup>47</sup> No existen aún estudios de neuroimágenes funcionales en sujetos con constipación sin EP.

### Neuroimágenes en el estadio premotor

Las neuroimágenes tradicionales centradas en la estructura cerebral como TAC cerebral y resonancia magnética cerebral habitualmente se emplean para establecer el diagnóstico diferencial de los síndromes parkinsonianos, en particular para descartar enfermedades estructurales como lesiones vasculares, tumores, hidrocefalo normotensivo, entre otras. Sin embargo, no permiten establecer el diagnóstico de forma positiva por cuanto no es posible encontrar alteraciones específicas y reproducibles a nivel de la sustancia negra, del estriado o de otras estructuras en los portadores de EP.<sup>48</sup> Una excepción a ello ha sido el reciente desarrollo de las técnicas *segmented inversion recovery ratio imaging* (SIRRM), las que han permitido mediante la segmentación de las imágenes obtener una idea aproximada de la pérdida neuronal en la sustancia negra en esta población.<sup>49</sup>

**Resonancia magnética cerebral funcional:** Esta técnica, basada en la capacidad de estimar el consumo de oxígeno cerebral regional mediante la determinación de la oxihemoglobina, se ha empleado extensamente en el estudio de los portadores de EP.<sup>50</sup> Diversos datos coinciden en mostrar alteraciones en la activación cerebral frente a tareas motoras, destacando un aumento de la activación de las áreas promotoras de la corteza frontal y dismi-

nución de la activación a nivel de los ganglios de la base, lo que probablemente traduce un mecanismo de compensación sobre el control motor.<sup>50</sup> Estas alteraciones también son evidentes en el estudio de actividades cognitivas frente a tareas específicas, en particular se demostró un aumento de la activación también a nivel prefrontal ante tareas de demanda cognitiva.<sup>51,52</sup> Si bien se demostraron alteraciones del flujo mediante esta técnica desde etapas iniciales de la EP, no ha sido evaluada aún como un método de diagnóstico precoz en este grupo de pacientes.

**Ecografía de sustancia negra:** Esta técnica introducida por Berg hace cerca de una década se basa en el empleo de técnicas de ultrasonido para visualizar estructuras del mesencéfalo.<sup>53</sup> Así, en sujetos normales, es posible observar la sustancia negra como hiperecogénica, con un área seccional estimada menor de 20 cm<sup>2</sup> en la mayoría de los estudios. Por otra parte, sujetos afectados por EP presentan aumentos significativos del área hiperecogénica, mientras que portadores de cuadros parkinsonianos atípicos no presentan este aumento en la hiperecogenicidad.<sup>54</sup> Se desconoce el significado fisiopatológico de este aumento de la ecogenicidad, que se ha atribuido a un aumento del depósito de hierro en estos individuos.<sup>55</sup>

Se ha determinado que el tamaño del área hiperecogénica no se correlaciona con el grado de avance de la enfermedad ni con características clínicas peculiares.<sup>53</sup> Se ha comunicado que la población susceptible de evolucionar a EP presenta un aumento relativo de la región hiperecogénica, lo que podría convertirse en un marcador temprano para el diagnóstico incluso en etapas premotoras de la EP.<sup>56</sup> También se demostró que las áreas de hiperecogenicidad de mayor tamaño constituyen un factor de riesgo presentar cuadros parkinsonianos inducidos por fármacos, en particular por neurolépticos, en la población psiquiátrica.<sup>57</sup>

En la actualidad no es posible establecer un diagnóstico de certeza de la EP mediante ecografía de la sustancia negra, y tampoco ha sido validada como marcador temprano de EP en esta población. Debemos esperar estudios en mayor número de sujetos y con seguimiento prolongado para determinar su utilidad en el diagnóstico precoz de la EP.

**PET/SPECT:** Estas técnicas de estudio por medio de radioligandos han sido ampliamente utilizadas en el diagnóstico diferencial y en el seguimiento de pacientes portadores de EP. Se basan en el uso de moléculas biológicamente activas que están marcadas radiactivamente y que son susceptibles de ser captadas por receptores presinápticos o postsinápticos y marcan poblaciones neuronales de modo selectivo. Así es posible marcar neuronas dopaminérgicas o poblaciones serotoninérgicas, catecolaminérgicas, entre otras. Otra forma de empleo de estas técnicas es mediante el uso de marcadores no selectivos como glucosa u oxígeno, que están dirigidos a evaluar el metabolismo o el flujo sanguíneo cerebral, respectivamente.<sup>58</sup> La técnica de PET es la de mejor resolución, cerca de 10 veces mejor que la SPECT; sin embargo, requiere radioligandos de mayor costo y usualmente de menor duración, lo que hace de la PET una técnica más costosa y por ende menos disponible que la SPECT.

Ambas técnicas fueron evaluadas en el diagnóstico premotor de la EP. Las estrategias para detectar sujetos en estadios preclínicos han sido dos, ya sea mediante el estudio de portadores asintomáticos de mutaciones genéticas asociadas con EP familiar o mediante el estudio de pacientes afectados por TCR, disfunción olfatoria o una combinación de ambas. Los estudios genéticos con FDOPA PET,

DHTBZ y RAC en portadores asintomáticos de la mutación dominante LRRK2 han mostrado un patrón de disminución de la captación similar al observado en EP idiopática y además han sugerido cambios compensatorios por aumento de la actividad de la dopa descarboxilasa y de la densidad de receptores dopaminérgicos postsinápticos.<sup>59</sup> Otros estudios en portadores de mutaciones recesivas (PARK, PINK) mostraron también reducción de la captación dopaminérgica, aunque con un patrón de pérdida algo distinto del observado en EP idiopática.<sup>60-62</sup>

El uso de neuroimágenes para TCR y trastorno olfatorio ya ha sido comentado y en ambos casos hemos visto que las neuroimágenes demuestran mayor pérdida de captación en los afectados que la esperable en población normal de la misma edad.

### Utilidad del diagnóstico de la enfermedad de Parkinson en estadio no motor

El concepto de diagnóstico premotor de la enfermedad de Parkinson, asociado o no al concepto del complejo de la enfermedad de Parkinson, aún no ha sido totalmente esclarecido por la comunidad científica y debemos ante todo actuar con cautela y, en particular, no intentar pasar a la práctica clínica habitual aspectos que tienen lugar especialmente en el campo de la investigación.<sup>63</sup> Solo de este modo podemos avanzar uniendo posiciones a veces antagónicas sin perjudicar lo más importante, que es el bienestar actual y futuro de nuestros pacientes.<sup>12,63</sup>

De lo expuesto en el presente artículo resulta claro que existe información que apoya la existencia de rasgos anatomopatológicos y manifestaciones clínicas que son comunes a un grupo importante de portadores de EP y que por lo tanto ameritan mayor estudio.<sup>26,40</sup> Obviamente, el objetivo de lograr un diagnóstico precoz de la EP y establecer tempranamente tratamientos destinados a obtener neuroprotección es un anhelo de todos los relacionados con las enfermedades neurodegenerativas. Sin embargo, en la actualidad no estamos en condiciones de emprender con responsabilidad esa tarea sin invertir grandes esfuerzos económicos y de tiempo para lograr beneficios inciertos. Si consideramos que 10% a 15% de la población presenta cuerpos de Lewy incidentales en estudios anatomopatológicos y que el uso de la prueba del olfato, la presencia de TCR o de constipación por sí solos no tienen sensibilidad alta en el diagnóstico, es necesario que nos aboquemos a la tarea de generar estrategias combinadas en las cuales el uso de características clínicas se asocie con el empleo de imágenes en los sujetos en riesgo. Probablemente ésta sea la estrategia más accesible para emprender estudios que permitan esclarecer la utilidad clínica de las manifestaciones premotoras y podamos obtener de ahí resultados para mejorar el diagnóstico, adelantarlo y adentrarnos en los mecanismos fisiopatológicos subyacentes.

Uno de los principales objetivos del diagnóstico en estadios premotores de la EP es instaurar medidas neuroprotectoras tempranas en los sujetos afectados. Todos los ensayos clínicos llevados a cabo con el fin de retrasar el avance de la EP han resultado ineficaces. Si las estrategias de diagnóstico precoz nos permiten adelantar el diagnóstico a etapas en las que exista menos muerte neuronal es probable que los resultados obtenidos sean mejores.

### Conclusiones

En las últimas décadas se ha ampliado el conocimiento respecto del inicio de la EP, lo que ha despertado el interés

por encontrar herramientas clínicas que permitan aproximarse precozmente al diagnóstico y desarrollar estrategias neuroprotectoras más eficaces para esta enfermedad.

Los estudios en curso con sujetos en riesgo de EP nos ayudarán a comprender mejor los períodos iniciales de la EP y a encontrar estrategias terapéuticas dirigidas a ellos.

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

- Tolosa E, Wenning G, Poewe W. The diagnosis of Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 5(1):75-86, 2006.
- World Health Organization. Neurological disorders: public health challenges. Geneva: World Health Organization; 2006.
- Wolters EC, Braak H. Parkinson's disease: premotor clinico-pathological correlations. *J Neural Transm Suppl* 70(70):309-319, 2006.
- Sommer U, Hummel T, Cormann K, Mueller A, Frasnelli J, Kropp J, et al. Detection of presymptomatic Parkinson's disease: combining smell tests, transcranial sonography, and SPECT. *Mov Disord* 19(10):1196-1202, 2004.
- Braak H, Del Tredici K, Rub U, De Vos RA, Jansen Steur EN, Braak E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging* 24(2):197-211, 2003.
- Parkinson J. An essay on the shaking palsy. 1817. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 14(2):223-36; discussion 222, 2002.
- Louis ED. The shaking palsy, the first forty-five years: a journey through the British literature. *Mov Disord* 12(6):1068-1072, 1997.
- Hornykiewicz O. The discovery of dopamine deficiency in the parkinsonian brain. *J Neural Transm Suppl* 70(70):9-15, 2006.
- Juri CC, Chana CP. Levodopa for Parkinson's disease: What have we learned? *Rev Med Chil* 134(7):893-901, 2006.
- Shults CW. Lewy bodies. *Proc Natl Acad Sci USA* 103(6):1661-1668, 2006.
- Ross CA, Poirier MA. Opinion: What is the role of protein aggregation in neurodegeneration? *Nat Rev Mol Cell Biol* 6(11):891-898, 2005.
- Langston JW. The Parkinson's complex: parkinsonism is just the tip of the iceberg. *Ann Neurol* 59(4):591-596, 2006.
- Gagnon JF, Postuma RB, Mazza S, Doyon J, Montplaisir J. Rapid-eye-movement sleep behaviour disorder and neurodegenerative diseases. *Lancet Neurol* 5(5):424-432, 2006.
- Eisenstein I, v Lindeiner H, Jager M, Noachtar S. REM sleep behavior disorder in sleep-disordered patients with versus without Parkinson's disease: is there a need for polysomnography? *J Neurol Sci* 186(1-2):7-11, 2001.
- Iranzo A, Santamaria J. Severe obstructive sleep apnea/hypopnea mimicking REM sleep behavior disorder. *Sleep* 28(2):203-206, 2005.
- De Cock VC, Vidailhet M, Leu S, Teixeira A, Apatis E, Elbaz A, et al. Restoration of normal motor control in Parkinson's disease during REM sleep. *Brain* 130(Pt 2):450-456, 2007.
- Boeve BF, Silber MH, Ferman TJ. REM sleep behavior disorder in Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 17(3):146-157, 2004.
- Iranzo A, Molinuevo JL, Santamaria J, Serradell M, Marti MJ, Valldeoriola F, et al. Rapid-eye-movement sleep behaviour disorder as an early marker for a neurodegenerative disorder: a descriptive study. *Lancet Neurol* 5(7):572-577, 2006.
- Mazza S, Soucy JP, Gravel P, Michaud M, Postuma R, Massicotte-Marquez J, et al. Assessing whole brain perfusion changes in patients with REM sleep behavior disorder. *Neurology* 67(9):1618-1622, 2006.
- Fantini ML, Postuma RB, Montplaisir J, Ferini-Strambi L. Olfactory deficit in idiopathic rapid eye movements sleep behavior disorder. *Brain Res Bull* 70(4-6):386-390, 2006.
- Stiasny-Kolster K, Clever SC, Moller JC, Oertel WH, Mayer G. Olfactory dysfunction in patients with narcolepsy with and without REM sleep behaviour disorder. *Brain* 130(Pt 2):442-449, 2007.
- Eisenstein I, Linke R, Noachtar S, Schwarz J, Gildehaus FJ, Tatsch K. Reduced striatal dopamine transporters in idiopathic rapid eye movement sleep behaviour disorder. Comparison with Parkinson's disease and controls. *Brain* 123(Pt 6):1155-1160, 2000.
- Eisenstein I, Linke R, Tatsch K, Kharraz B, Gildehaus FJ, Wetter CT, et al. Increased muscle activity during rapid eye movement sleep correlates with decrease of striatal presynaptic dopamine transporters. IPT and IBZM SPECT imaging in subclinical and clinically manifest idiopathic REM sleep behavior disorder, Parkinson's disease, and controls. *Sleep* 26(5):507-512, 2003.
- Boeve BF, Silber MH, Ferman TJ, Lucas JA, Parisi JE. Association of REM sleep behavior disorder and neurodegenerative disease may reflect an underlying synucleinopathy. *Mov Disord* 16(4):622-630, 2001.
- Boeve BF, Lin SC, Strongosky A, Dickson DW, Wszolek ZK. Absence of rapid eye movement sleep behavior disorder in 11 members of the pallidopontonigral degeneration kindred. *Arch Neurol* 63(2):268-272, 2006.
- Postuma RB, Lang AE, Massicotte-Marquez J, Montplaisir J. Potential early markers of Parkinson disease in idiopathic REM sleep behavior disorder. *Neurology* 66(6):845-851, 2006.
- Pacchetti C, Manni R, Zangaglia R, Mancini F, Marchioni E, Tassorelli C, et al. Relationship between hallucinations, delusions, and rapid eye movement sleep behavior disorder in Parkinson's disease. *Mov Disord* 20(11):1439-1448, 2005.
- Ozekmekci S, Apaydin H, Kilic E. Clinical features of 35 patients with Parkinson's disease displaying REM behavior disorder. *Clin Neurol Neurosurg* 107(4):306-309, 2005.
- Henderson JM, Lu Y, Wang S, Cartwright H, Halliday GM. Olfactory deficits and sleep disturbances in Parkinson's disease: a case-control survey. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 74(7):956-958, 2003.
- Quinn NP, Rossor MN, Marsden CD. Olfactory threshold in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 50(1):88-89, 1987.
- Ward CD, Hess WA, Calne DB. Olfactory impairment in Parkinson's disease. *Neurology* 33(7):943-946, 1983.
- Scherfner C, Schocke MF, Seppi K, Esterhammer R, Brenneis C, Jaschke W, et al. Voxel-wise analysis of diffusion weighted imaging reveals disruption of the olfactory tract in Parkinson's disease. *Brain* 129(Pt 2):538-542, 2006.
- Mueller A, Abolmaali ND, Hakimi AR, Gloeckler T, Herting B, Reichmann H, et al. Olfactory bulb volumes in patients with idiopathic Parkinson's disease a pilot study. *J Neural Transm* 112(10):1363-1370, 2005.
- Huisman E, Uylings HB, Hoogland PV. A 100% increase of dopaminergic cells in the olfactory bulb may explain hyposmia in Parkinson's disease. *Mov Disord* 19(6):687-692, 2004.
- Bohnen NI, Geddes S, Kuwabara H, Constantine GM, Mathis CA, Studenski SA, et al. Selective hyposmia and nigrostriatal dopaminergic denervation in Parkinson's disease. *J Neurol* 254(1):84-90, 2007.
- Siderowf A, Newberg A, Chou KL, Lloyd M, Colcher A, Hurtig HI, et al. 99mTcTRODAT-1 SPECT imaging correlates with odor identification in early Parkinson disease. *Neurology* 64(10):1716-1720, 2005.
- Haehner A, Hummel T, Hummel C, Sommer U, Junghanns S, Reichmann H. Olfactory loss may be a first sign of idiopathic Parkinson's disease. *Mov Disord* 22(6):839-842, 2007.
- Ross GW, Abbott RD, Petrovitch H, Tanner CM, Davis DG, Nelson J, et al. Association of olfactory dysfunction with incidental Lewy bodies. *Mov Disord* 21(12):2062-2067, 2006.
- Markopoulou K, Larsen KW, Wszolek EK, Denson MA, Lang AE, Pfeiffer RF, et al. Olfactory dysfunction in familial parkinsonism. *Neurology* 49(5):1262-1267, 1997.
- Ponsen MM, Stoffers D, Booij J, Van Eck-Smit BL, Wolters EC, Berendse HW. Idiopathic hyposmia as a preclinical sign of Parkinson's disease. *Ann Neurol* 56(2):173-181, 2004.
- Berendse HW, Booij J, Francot CM, Bergmans PL, Hijman R, Stoof JC, et al. Subclinical dopaminergic dysfunction in asymptomatic Parkinson's disease patients' relatives with a decreased sense of smell. *Ann Neurol* 50(1):34-41, 2001.
- Marras C, Goldman S, Smith A, Barney P, Aston D, Comyns K, et al. Smell identification ability in twin pairs discordant for Parkinson's disease. *Mov Disord* 20(6):687-693, 2005.
- Montgomery EB, Jr, Lyons K, Koller WC. Early detection of probable idiopathic Parkinson's disease: II. A prospective application of a diagnostic test battery. *Mov Disord* 15(3):474-478, 2000.
- Ishihara L, Brayne C. A systematic review of depression and mental illness preceding Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand* 113(4):211-220, 2006.
- Krogh K, Ostergaard K, Sabroe S, Laurberg S. Clinical aspects of bowel symptoms in Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand* 117(1):60-64, 2008.
- Abbott RD, Petrovitch H, White LR, Masaki KH, Tanner CM, Curb JD, et al. Frequency of bowel movements and the future risk of Parkinson's disease. *Neurology* 57(3):456-462, 2001.
- Ueki A, Otsuka M. Life style risks of Parkinson's disease: association between decreased water intake and constipation. *J Neurol* 251(Suppl.7):vll18-23, 2004.
- Au WL, Adams JR, Troiano A, Stoessl AJ. Neuroimaging in Parkinson's disease. *J Neural Transm Suppl* 70(70):241-248, 2006.
- Raff U, Hutchinson M, Rojas GM, Huete I. Inversion recovery MRI in idiopathic Parkinson disease is a very sensitive tool to assess neurodegeneration in the substantia nigra: preliminary investigation. *Acad Radiol* 13(6):721-727, 2006.
- Dagher A, Nagano-Saito A. Functional and anatomical magnetic resonance imaging in Parkinson's disease. *Mol Imaging Biol* 9(4):234-242, 2007.
- Tinaz S, Schendan HE, Stern CE. Fronto-striatal deficit in Parkinson's disease during semantic event sequencing. *Neurobiol Aging*, 2006.
- Beyer MK, Janvin CC, Larsen JP, Aarsland D. A magnetic resonance imaging study of patients with Parkinson's disease with mild cognitive impairment and dementia using voxel-based morphometry. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 78(3):249-254, 2007.
- Berg D. Transcranial sonography in the early and differential diagnosis of Parkinson's disease. *J Neural Transm Suppl* 70(70):249-254, 2006.
- Berg D, Siefker C, Ruprecht-Dorfler P, Becker G. Relationship of substantia nigra echogenicity and motor function in elderly subjects. *Neurology* 56(1):13-17, 2001.
- Berg D, Hochstrasser H, Schweitzer KJ, Riess O. Disturbance of iron metabolism in Parkinson's disease - ultrasonography as a biomarker. *Neurotox Res* 9(1):1-13, 2006.
- Berg D. Marker for a preclinical diagnosis of Parkinson's disease as a basis for neuroprotection. *J Neural Transm Suppl* 71(71):123-132, 2006.

# La evaluación broncoscópica podría identificar a los niños con sibilancias con mayores probabilidades de progresar hacia asma persistente

## *Bronchoscopic assessment of wheezy infants: should this be a clinical routine?*



**Manuel Soto Martínez**, Columnista Experto de SIIC  
Fellow in Paediatric Respiratory Medicine, Royal Children's Hospital, Melbourne, Australia

Peter David Sly, University of Western Australia, Perth, Australia

### Abstract

*Determining which preschool-aged children with recurrent or persistent wheezing are likely to develop persistent asthma is difficult. The situation is compounded by the relatively poor response to anti-asthma treatment reported from most clinical trials in this age group. Recent publications have demonstrated that bronchoscopic assessment, including bronchoalveolar lavage (BAL) and endobronchial biopsy, can be performed safely in young children. We argue that such assessment could provide valuable information on the pathogenesis of asthma in early life and potentially allow the identification of which individual wheezy children are likely to progress to persistent asthma. Based on data in the literature, we contend that children who are at high risk of developing persistent asthma based on risk factors identified from longitudinal epidemiological studies (e.g. a family history of atopy and asthma; early allergic sensitization; clinical food allergy; eczema associated with atopy; and lower respiratory illnesses associated with wheezing in the first years of life) and who continue to wheeze beyond their third birthday would benefit from bronchoscopic evaluation. The presence of eosinophilic inflammation in BAL and/or biopsy and reticular basement membrane thickening may indicate a high likelihood of persistent asthma. However, the predictions need to be tested by collecting the appropriate data.*

**Key words:** persistent asthma, airway remodeling, bronchoscopy, bronchoalveolar lavage, bronchial biopsy



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

### Resumen

Resulta difícil determinar cuáles niños en edad preescolar con sibilancias recurrentes o persistentes podrían presentar asma persistente. Esta situación se ve agravada debido a la relativamente mala respuesta al tratamiento en la mayoría de los estudios clínicos realizados en este grupo etario. Publicaciones recientes demostraron que la evaluación broncoscópica que incluye el lavado broncoalveolar y la biopsia broncoscópica puede ser llevada adelante sin inconvenientes en niños pequeños. Consideramos que esa evaluación podría brindar información valiosa sobre la patogénesis del asma a edad temprana y permitir potencialmente la identificación de cuáles niños con sibilancias son los que tienen mayores posibilidades de progresar hacia asma persistente. Mediante el análisis de la literatura publicada, argumentamos que los niños que tienen un alto riesgo de presentar asma persistente, de acuerdo con los factores de riesgo identificados a partir de estudios epidemiológicos horizontales (es decir familias con historia de atopia y asma, sensibilización alérgica temprana, alergia clínica a los alimentos, eczema asociado a atopia, enfermedades del tracto respiratorio inferior asociadas a sibilancias en los primeros años de vida) y que continúan con sibilancias después de los 3 años, se podrían beneficiar con la evaluación broncoscópica. La presencia de inflamación eosinofílica en el lavado broncoalveolar o la biopsia y el engrosamiento de la membrana basal reticular puede indicar una alta probabilidad de asma persistente. Sin embargo, estas predicciones necesitan ser evaluadas mediante la recolección de información apropiada.

**Palabras clave:** asma persistente, remodelación de las vías aéreas, broncoscopia, lavado broncoalveolar, biopsia bronquial

### Introducción

El asma en los niños es heterogénea, con una variedad de fenotipos reconocidos clínicamente o a partir de investigaciones epidemiológicas.<sup>1-3</sup> También existe un consenso creciente de que es importante la identificación temprana de aquellos niños que están destinados a padecer asma persistente,<sup>4</sup> dado que son los que más podrían beneficiarse de las opciones terapéuticas actuales o de los nuevos enfoques para la prevención del asma persistente.

Recientemente se ha cuestionado<sup>1</sup> la utilidad del método para describir los fenotipos sibilantes en niños pequeños propuesto por Martínez y col.<sup>2</sup> Además, estudios controlados aleatorizados muestran la respuesta relativamente mala al manejo actual del asma en niños en edad preescolar con episodios recurrentes de sibilancias.<sup>5-10</sup> En general, estas investigaciones muestran que se puede lograr algún alivio sintomático con corticosteroides o antagonistas de los receptores de los leucotrienos, pero esos tratamientos no previenen las exacerbaciones agudas ni reducen el riesgo de asma persistente en niños pequeños. Una parte del problema podría residir en que se incluyen en esos ensayos niños que no evolucionarán a asma persistente. La descripción clásica, producto de los estudios longitudinales de cohortes con sibilancias transitorias, sibilancias asociadas con virosis y asma atópico,<sup>2,11</sup> no re-

Recepción: 1/2/2009 - Aprobación: 19/7/2009  
Primera edición, www.siic.salud.com: 23/7/2009

Enviar correspondencia a: Peter David Sly, Royal Children's Hospital, 3052, Parkville, Australia  
peters@icr.uwa.edu.au

sulta particularmente útil al clínico cuando tiene que decidir el modo de tratar a un niño en edad preescolar con sibilancias. El Grupo de Trabajo formado por la *European Respiratory Society* recomendó los términos "sibilancias episódica (viral)" para describir los niños con sibilancias intermitentes asociadas con infecciones virales y que no las presentan entre esos episodios y "sibilancias de origen múltiple" para los niños con sibilancias que presentan tanto exacerbaciones como episodios entre ellas.<sup>1</sup> El Grupo de Trabajo reconoció que los pacientes individuales podrían no ajustarse claramente a alguno de los fenotipos y que éstos pueden cambiar con el transcurso del tiempo.<sup>1</sup> Sin embargo, sugirió que el fenotipo clínico puede ser un determinante de importancia a la respuesta al tratamiento, y recomienda que los niños con sibilancias episódicas (virales) sean tratados con montelukast.<sup>1</sup>

A pesar de la falta de pruebas en los estudios clínicos aleatorizados u observacionales que muestren que el tratamiento temprano del asma evita la evolución a asma persistente,<sup>7,9</sup> un objetivo es la identificación temprana de aquellos con alto riesgo de asma persistente.<sup>4</sup> Diferentes grupos intentaron desarrollar índices que identificaran a los niños en riesgo;<sup>12-14</sup> sin embargo, parece que en general tienen mayor valor para identificar niños que no están en riesgo de tener asma persistente. En numerosos estudios se ha informado sobre el papel que ejerce la sensibilización alérgica a una edad temprana para incrementar el riesgo de asma persistente, especialmente en combinación con enfermedades de las vías respiratorias bajas asociadas con sibilancias en el primer año de vida.<sup>4</sup> Parece que el momento y la gravedad de la sensibilización alérgica son importantes,<sup>4</sup> dado que el mayor riesgo se observa cuando la sensibilización está presente a los 2 años.<sup>15</sup> Se ha informado que la sensibilización a los alimentos o la alergia clínica a los alimentos predice el asma persistente especialmente en niños de alto riesgo.<sup>16,17</sup> Sin embargo, a pesar de las claras evidencias obtenidas a partir de los estudios longitudinales de cohortes sobre el papel de la atopia en predecir el riesgo de asma persistente sobre bases poblacionales, este conocimiento no permite determinar el riesgo de asma persistente en un niño en particular. Esto, asociado con la incertidumbre sobre la efectividad del inicio temprano de la terapia antiastmática para proveer algo más que alivio sintomático, argumenta en favor de un enfoque diferente para tomar decisiones sobre qué niños con sibilancias se deberían tratar y cómo tratarlos.

### Evaluación broncoscópica en lactantes y niños pequeños

Saito y col.<sup>18</sup> informaron recientemente los resultados de la evaluación objetiva en niños con sibilancias que no respondieron al tratamiento convencional y sugirieron que se utilizara de manera más amplia su evaluación broncoscópica. Ese informe continuó a las publicaciones iniciales de Schellhase y col.<sup>19</sup> y de Stevenson y col.<sup>20</sup> También se ha publicado una serie de investigaciones que informaban sobre la utilidad de la broncoscopia, el lavado broncoalveolar (LAB) y la biopsia bronquial a edad temprana para evaluar sibilancias.<sup>21-23</sup> En general, estos estudios han sido realizados en lactantes y niños pequeños con síntomas graves que no respondieron al tratamiento convencional y fueron realizados, al menos en parte, para buscar diagnósticos alternativos. Lo que muestran estos estudios es que la broncoscopia, el LAB y la biopsia bronquial son posibles y seguros en niños pequeños.

La seguridad de los procedimientos invasivos debe ser claramente establecida antes de que se recomienden de

manera rutinaria en la práctica clínica. Al comentar el estudio realizado por Saito y col.<sup>18</sup> revisamos la seguridad de la broncoscopia y del LAB, y concluimos que ambos procedimientos eran seguros y bien tolerados, especialmente cuando eran realizados bajo anestesia general.<sup>24</sup> Es común observar fiebre transitoria cuando se incluye el LAB en la práctica broncoscópica. La fiebre es más frecuente en niños más pequeños ( $\leq 2$  años) y en presencia de hallazgos broncoscópicos anormales, pero no parece estar asociada con bacteriemia o con la presencia de bacterias o de inflamación evidente en el LAB.<sup>24</sup> Recientemente, Fonseca y col.<sup>25</sup> confirmaron que la fiebre es más frecuente cuando se realiza el LAB en niños de hasta 2 años; sin embargo, encontraron una asociación entre fiebre y la presencia de infección pulmonar. Como la fiebre es común después de la broncoscopia, los padres necesitan ser informados sobre esta eventualidad y se les debe brindar un plan para su manejo. Varios grupos, incluido el nuestro, introdujeron la evaluación mediante broncoscopia de niños con fibrosis quística.<sup>26-28</sup> En el *Princess Margaret Hospital for Children*, de Perth, Australia, y en el *Royal Children's Hospital*, de Melbourne, Australia, un programa de seguimiento temprano de la fibrosis quística pediátrica, que incluye la evaluación broncoscópica poco después del diagnóstico (promedio de edad: 3 meses) y anual hasta los 6 años, fue bien aceptado por la población hospitalaria y más del 95% de las familias elegibles participan.<sup>28</sup> ¿Sería factible un enfoque similar en niños con asma persistente o recurrente?

### Patogénesis del asma en niños pequeños

El tratamiento actual del asma se basa en la premisa de que la inflamación crónica de las vías aéreas subyace en el asma persistente. Mientras que existe evidencia directa que apoya eso en los adultos, hay poca información disponible sobre niños pequeños y la que existe no siempre presenta los mismos patrones inflamatorios.<sup>29</sup> La investigación de Saito y col.<sup>18</sup> no incluyó biopsias bronquiales e informó de manera predominante inflamación neutrofílica en el LAB. La información sobre niños pequeños con sibilancias recurrentes graves muestra una variedad de patrones inflamatorios. Saglani y col.<sup>22</sup> informaron los resultados de la evaluación broncoscópica en 47 niños con edades entre 5 y 58 meses a los que se les realizó biopsia bronquial. Encontraron que la mayoría de (37/47) presentaban hallazgos broncoscópicos anormales, con anomalías estructurales (13/37), secreción mucosa excesiva (20/37) o inflamación macroscópica (10/37). Lograron biopsias endobronquiales de buena calidad en el 78% (36/46) y encontraron que el 44% presentaba eosinofilia tisular, y el 28%, un engrosamiento de la membrana basal reticular.<sup>22</sup> El reflujo gastroesofágico fue evidente en dos tercios de los niños, de los que 11/19 presentaban histología compatible con asma. Las causas estructurales de las sibilancias, tales como broncomalacia y compresión traqueal externa, fueron encontradas con más frecuencia en niños menores de 18 meses, y estos diagnósticos permitieron interrumpir la terapia con corticosteroides por vía inhalatoria. Saglani y col.<sup>22</sup> informaron que 19 de los 47 niños estudiados presentaban inflamación de las vías aéreas similar a la descrita en el asma en adultos o en niños mayores, es decir eosinofilia en la biopsia bronquial o en el LAB o engrosamiento de la membrana basal reticular o ambos. Hubo una correlación entre eosinofilia tisular y niveles de IgE sérica total y un número mayor de pacientes atópicos presentaban inflamación eosinofílica en la biopsia en comparación con los pacientes no atópicos.<sup>22</sup> Esta información muestra que se deben considerar diagnósti-

cos alternativos en niños pequeños con sibilancias recurrentes graves, incluso en aquellos que no deberían ser tratados con medicación antiastmática. Sin embargo, también muestra que los patrones inflamatorios asociados al asma del adulto se pueden presentar en los niños pequeños.

Mientras que el uso de la evaluación mediante broncoscopia en niños con sibilancias recurrentes graves, evidentemente es útil en particular para el diagnóstico diferencial, ¿existiría un papel más amplio para la evaluación broncoscópica en niños con sibilancias? Dada la incertidumbre sobre cuáles niños podrían progresar y la respuesta relativamente mala al tratamiento antiastmático en niños pequeños, ¿la evaluación broncoscópica tendría un papel en la determinación de cuáles niños con sibilancias deberían ser considerados asmáticos? Existe información disponible que muestra la heterogeneidad de los perfiles celulares observados en el LBA y en la biopsia bronquial de los niños con asma compleja,<sup>30</sup> lo que sugiere diferentes inmunofenotipos. Por otra parte, Stevenson y col.<sup>20</sup> informaron que niños con una historia consistente de asma atópico presentaban con más frecuencia eosinófilos y mastocitos en la LBA que lo niños con una historia de sibilancias asociadas a infecciones virales. Dado que no se realizaron biopsias en ese estudio<sup>20</sup> no hay información disponible sobre engrosamiento de la membrana basal.

No obstante, hay poca información sobre cuándo se iniciaron en la niñez los cambios inflamatorios asociados con asma en adultos. Saglani y col.,<sup>22</sup> a partir de LBA y biopsias bronquiales, separadas en tres grupos etarios, < 18 meses, 18-36 meses y > 36 meses, informaron que los engrosamientos de la membrana basal respiratoria no se producían en los niños más pequeños (0/14), eran infrecuentes entre los 18 y 36 meses, (1/10) y se encontraban confinados en los niños mayores (9/11). La distribución etaria de eosinofilia tisular era muy similar a la edad de distribución de atopia definida como  $\geq 1$  alérgeno específico positivo en RAST.<sup>22</sup> Esta información sugiere que no debería realizarse evaluación broncoscópica de niños menores de 3 años con sibilancias, con el fin de evaluar los cambios inflamatorios "tipo asma".

Nosotros sostenemos que la evaluación broncoscópica en niños pequeños con sibilancias tiene un papel en la determinación de cuáles de ellos tienen posibilidades de

presentar asma persistente y cuáles requerirán tratamiento con corticosteroides por vía inhalatoria. Sin embargo, no debería realizarse la evaluación broncoscópica aisladamente. De acuerdo con estudios longitudinales, los predictores más importantes son: una historia familiar de atopia y asma, sensibilización alérgica en los primeros 2-3 años de vida; alergia alimentaria con manifestaciones clínicas, especialmente al huevo; eczema asociado con atopia, y enfermedades de las vías respiratorias inferiores asociadas con sibilancias en los primeros años de vida.<sup>4</sup> Mientras que estos factores aumentan el riesgo de asma persistente, no todos los niños con estas características evolucionarán a asma persistente. Sería interesante comprobar si la evaluación broncoscópica de niños de alto riesgo, definidos mediante estos criterios, mejora la habilidad de predecir cuáles niños están destinados a presentar asma persistente. Alentamos a los clínicos que trabajan activamente en la investigación del asma a que asuman este desafío y a que provean la información necesaria para determinar si la evaluación broncoscópica, que incluya LBA y biopsia bronquial, brinda datos suficientes para determinar la posibilidad de que un individuo evolucione a asma persistente. De ser así, podríamos estar en posición de determinar si puede evitarse con el inicio temprano de corticosteroides inhalables o con nuevas estrategias terapéuticas.

Una estrategia razonable sería evaluar mediante broncoscopia que incluyera el LBA, como también la biopsia bronquial en niños con fuertes predictores epidemiológicos que continúan con sibilancias luego de los 3 años de edad. Esos niños con inflamación eosinofílica en el LBA o en la biopsia y con muestras de engrosamiento de la membrana basal reticular deberían considerarse como enfermos con asma y ser tratados con corticosteroides por vía inhalatoria. Sin embargo, aquellos que no tengan esas características podrían no tener asma y no requerir tratamiento, salvo la terapia sintomática durante los episodios agudos. Desafortunadamente, hasta que se obtenga información tal como la que presentamos, no podremos determinar si tiene algún valor clínico la broncoscopia como evaluación rutinaria en niños con sibilancias de alto riesgo.

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

- Brand PL, Baraldi E, Bisgaard H, Boner AL, Castro Rodríguez JA, Custovic A, et al. Definition, assessment and treatment of wheezing disorders in preschool children: an evidence-based approach. *Eur Respir J* 32(4):1096-110, 2008.
- Martínez FD, Wright AL, Taussig LM, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WJ. Asthma and wheezing in the first six years of life. The Group Health Medical Associates. *N Engl J Med* 332(3):133-8, 1995.
- Stein RT, Sherrill D, Morgan WJ, Holberg CJ, Halonen M, Taussig LM, et al. Respiratory syncytial virus in early life and risk of wheeze and allergy by age 13 years. *Lancet* 354(9178):541-5, 1999.
- Sly PD, Boner AL, Bjorksten B, Bush A, Custovic

- A, Eigenmann PA, et al. Early identification of atopy in the prediction of persistent asthma in children. *Lancet* 372(9643):1100-6, 2008.
- Bisgaard H, Hermansen MN, Loland L, Halkjaer LB, Buchvald F. Intermittent inhaled corticosteroids in infants with episodic wheezing. *N Engl J Med* 354(19):1998-2005, 2006.
- Bisgaard H, Zielen S, García-García ML, Johnston SL, Gilles L, Menten J, et al. Montelukast reduces asthma exacerbations in 2- to 5-year-old children with intermittent asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 171(4):315-22, 2005.
- Guilbert TW, Morgan WJ, Zeiger RS, Mauger DT, Boehmer SJ, Szeffler SJ, et al. Long-term inhaled corticosteroids in preschool children at high risk for asthma. *N Engl J Med* 354(19):1985-97, 2006.

- Knorr B, Franchi LM, Bisgaard H, Vermeulen JH, LeSouef P, Santanello N, et al. Montelukast, a leukotriene receptor antagonist, for the treatment of persistent asthma in children aged 2 to 5 years. *Pediatrics* 108(3):E48, 2001.
- Murray CS, Woodcock A, Langley SJ, Morris J, Custovic A. Secondary prevention of asthma by the use of Inhaled Fluticasone propionate in Wheezy INfants (IFWIN): double-blind, randomised, controlled study. *Lancet* 368(9537):754-62, 2006.
- Robertson CF, Price D, Henry R, Mellis C, Glasgow N, Fitzgerald D, et al. Short-course montelukast for intermittent asthma in children: a randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 175(4):323-9, 2007.

# Factores ligados a angiogénesis, coagulación y fibrinólisis en el pronóstico de pacientes con cáncer colorrectal

## *Clotting, fibrinolysis and angiogenesis linked factors in the prognosis of colorectal carcinoma patients*



**Ignacio Gil Bazo**, Columnista Experto de SIIC  
Postdoctoral Investigator. Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, Nueva York, EE.UU.

**Victoria Catalán**, Doctora en Ciencias Biológicas. Laboratorio de Biotecnología, Clínica Universitaria, Universidad de Navarra, Pamplona, España

**José Antonio Páramo**, Doctor en Medicina y Cirugía. Departamento de Hematología. Clínica Universitaria. Facultad de Medicina, Universidad de Navarra, Pamplona, España

**José Javier Sola**, Doctor en Medicina y Cirugía. Departamento de Anatomía Patológica. Clínica Universitaria. Facultad de Medicina, Universidad de Navarra, Pamplona, España

**José Luis Hernández Lizoáin**, Doctor en Medicina y Cirugía. Departamento de Cirugía General y del Aparato Digestivo; Clínica Universitaria, Facultad de Medicina, Universidad de Navarra, Pamplona, España

**Jesús García Foncillas**, Doctor en Medicina y Cirugía. Departamento de Oncología, Laboratorio de Biotecnología, Clínica Universitaria, Facultad de Medicina, Universidad de Navarra, Pamplona, España

### Abstract

*Platelets involved in tumor angiogenesis are capable of secreting vascular endothelial growth factor (VEGF). On the other hand, plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) levels may regulate matrix degradation during tumor angiogenesis. Clotting-fibrinolytic system activation occurs during this process and is seen as an unfavourable clinical event. Von Willebrand factor (vWf), D-dimer (DD) and fibrinogen are sensitive markers of clotting and fibrinolysis. Platelet count and VEGF, PAI-1, vWf, DD and fibrinogen may predict clinical outcome in cancer patients. Our aim was to correlate VEGF, PAI-1, vWf, DD and fibrinogen levels in stage I to IV colorectal cancer (CRC) patients undergoing surgery and/or chemotherapy (CMT) with pathologic-immuno-histochemistry analysis in stage I to III patients and with response to treatment, and death risk in stage IV patients. 32 locally advanced and 32 metastatic CRC patients were enrolled. Blood samples were taken before surgery, and before and after fluoropyrimidine-based CMT. Stage IV patients received a median of 3 cycles of CMT (range: 2-10) between blood samples. In stage I to III patients, VEGF, platelets, fibrinogen and PAI-1 baseline levels correlated to tumor stage. Additionally, p21 and c-myc tumor expression was associated with higher vWf and lower DD levels, respectively. In metastatic patients, pre- and post-CMT VEGF, PAI-1 and CA 19.9 levels were related with progression rates. High VEGF and fibrinogen pre- and post-CMT concentrations correlated to a higher death risk.*

**Key words:** fibrinolysis, colorectal carcinoma, prognosis factors, angiogenesis, clotting



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

### Introducción

#### *El cáncer colorrectal a comienzos del siglo XXI*

A pesar de los recientes éxitos logrados en el tratamiento del cáncer colorrectal (CCR), tanto en los Estados Uni-

### Resumen

Las plaquetas implicadas en la angiogénesis tumoral secretan factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF). Los niveles de inhibidor del activador de plasminógeno tipo 1 (PAI-1) podrían regular la degradación de la matriz extracelular durante la angiogénesis. Durante este proceso tiene lugar la activación del sistema de la coagulación-fibrinólisis, que representa un evento clínico desfavorable. El factor de Von Willebrand (vWf), el dímero D (DD) y el fibrinógeno son marcadores sensibles de estos procesos. El recuento de plaquetas y los niveles de VEGF, PAI-1, vWf, DD y fibrinógeno podrían predecir la evolución clínica en pacientes con cáncer. En este estudio correlacionamos los niveles de VEGF, PAI-1, vWf, DD y fibrinógeno en pacientes con carcinoma colorrectal (CCR) en estadios I a IV sometidos a cirugía, a quimioterapia o a ambos métodos, con el análisis patológico/inmunoquímico en pacientes en estadios I-III y con la respuesta al tratamiento, y el riesgo de muerte en pacientes en estadio IV. Fueron evaluados 32 pacientes con CCR localizado o localmente avanzado y 32 con CCR metastásico. Las muestras sanguíneas se extrajeron antes de la cirugía y antes y después de la quimioterapia basada en fluoropirimidinas. Los enfermos en estadio IV recibieron una mediana de tres ciclos de quimioterapia, entre muestras. En los pacientes en estadios I a III, los niveles basales de VEGF, recuento de plaquetas, fibrinógeno y PAI-1 se correlacionaron con el estadio tumoral. Además, la expresión tumoral de p21 y c-myc se asoció con niveles más elevados de vWf e inferiores de DD, respectivamente. En tumores metastásicos, los niveles prequimioterapia y posquimioterapia de VEGF, PAI-1 y CA19.9 se encontraron relacionados con las tasas de progresión. Las concentraciones prequimioterapia elevadas de PAI-1 y posquimioterapia de DD se correlacionaron con un mayor riesgo de progresión. Los niveles incrementados de VEGF y fibrinógeno se relacionaron con un riesgo de mortalidad más elevado.

**Palabras clave:** factores pronósticos, cáncer colorrectal, angiogénesis, coagulación, fibrinólisis

dos como en España, este carcinoma representará la segunda causa más frecuente de muerte por enfermedad neoplásica en 2006.<sup>1,2</sup>

El CCR localizado puede ser satisfactoriamente tratado mediante cirugía,<sup>3,4</sup> mientras que en el caso de los tumores que se encuentran localmente avanzados en el momento del diagnóstico es necesario además administrar

Recepción: 23/8/2006 - Aprobación: 19/2/2007

Actualización: 22/1/2009

Primera edición, www.siicsalud.com: 24/3/2007

Segunda edición, www.siicsalud.com, ampliada y corregida: 18/2/2009

Enviar correspondencia a: Ignacio Gil Bazo, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, NY 10021, Nueva York, EE.UU.  
ignaciogilbazo@yahoo.es

Patrocinio: El presente trabajo ha sido financiado mediante una beca de investigación del Gobierno de Navarra.

quimioterapia adyuvante<sup>5-7</sup> para reducir las probabilidades de recidiva posterior de la enfermedad. Los criterios clínicos y anatomopatológicos para determinar qué grupo de pacientes deben ser tratados con quimioterapia adyuvante y qué fármacos deben ser empleados están siendo ampliamente estudiados.<sup>8-12</sup> Recientemente también se demostró el beneficio clínico (menor riesgo de recidiva y mayor supervivencia libre de enfermedad) de la adyuvancia con la combinación de oxaliplatino, 5 fluorouracilo y leucovorina en enfermos en estadios II y III.<sup>13</sup> Sin embargo, el subgrupo de pacientes con CCR en estadio II que se podría beneficiar de la quimioterapia complementaria está todavía por definir.<sup>14</sup>

En los pacientes que presentan enfermedad metastásica, por el contrario, las probabilidades de curación son todavía escasas y el papel de la quimioterapia es principalmente paliativo,<sup>15,16</sup> a pesar de la aprobación reciente de nuevos anticuerpos monoclonales frente a dianas moleculares, como bevacizumab (factor de crecimiento endotelial vascular, VEGF) o cetuximab (un inhibidor específico del receptor del factor de crecimiento epidérmico, EGFR),<sup>17,18</sup> para su uso combinado con quimioterapia en estos enfermos.

### **Necesidad de nuevos marcadores predictivos y pronósticos**

En los enfermos con tumores localizados es de vital importancia disponer de factores predictivos y pronósticos que ayuden a decidir la indicación de tratamiento adyuvante y el esquema más eficaz. En los que presentan metástasis la búsqueda de marcadores fiables y precisos de la evolución de la enfermedad durante el tratamiento se ha convertido a su vez en una prioridad en investigación aplicada.

Los pacientes con cáncer presentan con frecuencia alteraciones del equilibrio entre los sistemas de la coagulación y la fibrinólisis que condicionan un estado protrombótico.<sup>19-24</sup> Recientemente se estudió la implicación del desarrollo angiogénico tumoral en la activación de los sistemas de la coagulación, la fibrinólisis y el plasminógeno. Factores que intervienen en la activación de estos sistemas como el factor de Von Willebrand (fVW), el fibrinógeno, el inhibidor del activador de plasminógeno (PAI) de tipo 1, el dímero D (DD) y el VEGF han ganado valor como posibles predictores de respuesta al tratamiento oncológico y factores pronósticos de supervivencia en pacientes con CCR.<sup>8,25-32</sup>

Sin embargo, son muy pocos los estudios realizados hasta el momento para intentar esclarecer el papel predictivo y pronóstico de los niveles de estos factores antes y durante la quimioterapia en pacientes diagnosticados de CCR metastásico. Además, en ninguno de ellos se analiza específicamente el riesgo de progresión y muerte asociado a los distintos niveles antes del tratamiento y durante su curso. Tampoco se propusieron niveles concretos para cada factor que permitan identificar un peor pronóstico.

Los objetivos del presente estudio son por lo tanto, por una parte, explorar la posible relación entre los niveles preoperatorios de VEGF, fVW, fibrinógeno, PAI-1, CEA y CA19.9 (marcadores tumorales) y los hallazgos pronósticos anatomopatológicos e inmunohistoquímicos en la pieza quirúrgica en los enfermos con CCR en estadios I a III. Por la otra, en pacientes con enfermedad diseminada nos hemos propuesto estudiar la relación existente entre las concentraciones de VEGF, fVW, DD, fibrinógeno, PAI-1, CEA y CA19.9 (antes y después del tratamiento), comparando su capacidad de predecir el riesgo de progresión y de muerte por la enfermedad.

## **Pacientes y métodos**

### **Inclusión de pacientes y voluntarios**

Todos los pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de adenocarcinoma de colon, sigmoide o recto, localizado, localmente avanzado o metastásico, realizado entre enero de 2002 y septiembre de 2004 por los departamentos de Cirugía General y Oncología de la Clínica Universitaria de la Universidad de Navarra, fueron invitados a participar en el estudio.

Asimismo se propuso su participación a voluntarios sanos mayores de edad, no relacionados genéticamente con los pacientes y de similares características a éstos.

Tanto los pacientes como los voluntarios sanos recibieron información de los objetivos del estudio y firmaron un consentimiento informado elaborado de acuerdo con las directrices de la Declaración de Helsinki. El protocolo fue aprobado por el Comité de Ética de la Clínica Universitaria de Navarra.

**Tabla 1.** Antecedentes médicos en pacientes y voluntarios motivos de exclusión del estudio.

1.	Diabetes mellitus
2.	Hipertensión arterial crónica
3.	Cardiopatía isquémica
4.	Ingesta de antiagregantes y/o anticoagulantes en los 15 días previos a su inclusión en el estudio
5.	Trombosis venosa profunda y/o tromboembolismo pulmonar en los 3 meses previos a su inclusión en el estudio
6.	Infección activa
7.	Inflamación activa
8.	Trastornos del tejido conectivo
9.	Cirugía mayor en el último mes previo a su inclusión en el estudio
10.	Fallo hepático (criterios de la Organización Mundial de la Salud, OMS)
11.	Fallo renal (criterios de la OMS)
12.	Radioterapia en el último año previo a su inclusión en el estudio

### **Criterios de exclusión**

Los pacientes o voluntarios que presentaban alguno de los antecedentes médicos que figuran en la tabla 1 fueron excluidos del estudio así como aquellos con esperanza de vida menor a seis meses.

### **Grupos de pacientes, muestras sanguíneas y tisulares**

En el grupo 1 (32 voluntarios sanos) se obtuvo la muestra de sangre en el momento de su inclusión en el estudio; en el grupo 2 (32 pacientes con CCR en estadios I a III), antes de la cirugía de resección tumoral, y en el grupo 3 (32 enfermos en estadio IV) antes y después de una mediana de 3 ciclos de quimioterapia (rango de 2 a 10) basada en fluoropirimidinas. En total se obtuvieron 128 muestras sanguíneas.

Todas las muestras de sangre se extrajeron por vía venosa cubital y para medición sérica de niveles se centrifugaron inmediatamente tras su extracción a 3 500 x g durante 10 minutos, a 4°C. En el caso de las muestras para determinación plasmática, se centrifugaron a 2 500 x g durante 15 minutos, a 4°C. Las muestras de plasma y suero se dividieron en alícuotas para su almacenamiento y conservación a -80°C hasta su procesamiento posterior.

En los pacientes del grupo 2, el material tumoral reseccionado durante la cirugía fue analizado desde el punto de vista macroscópico para la detección de adenopatías, perforación de la pared intestinal y determinación de la invasión de la pared intestinal por el tumor. Inmediatamente después, la muestra fue fijada en formol e incluida en blo-

ques de parafina para su estudio microscópico, el examen inmunohistoquímico y su conservación posterior.

Para la determinación sérica de VEGF se utilizó un dispositivo comercial de ELISA de acuerdo con las recomendaciones del fabricante (Quantikine Human VEGF Immunoassay; R&D Systems, Mineápolis, EE.UU.); la reproducibilidad del ensayo ha sido demostrada.<sup>33-35</sup> Los resultados se calcularon a partir de una curva estándar (generada con VEGF 165 humano recombinante) expresado en picogramos por mililitro (pg/ml) de suero.

Los niveles séricos de CEA fueron determinados con un equipo COBAS Core II (Roche) siguiendo las recomendaciones del fabricante. Los valores son expresados en nanogramos por mililitro (ng/ml) de suero.

Los niveles séricos de CA19.9 se determinaron mediante un método de enzimo-inmunoensayo empleando el equipamiento AxSYM CA19.9, según las indicaciones del fabricante. Los valores se expresan en unidades por mililitro (U/ml) de suero.

El fVW fue medido en el plasma recogido por medio de un método inmunológico Asserachrom fVW, de Stago, empleando el aparato STA Compact Analyzer (Stago). Los valores se expresan en forma de porcentaje en referencia a una curva estándar utilizando plasma normal (100% de actividad). Se considera como rango normal la detección de 40% a 150% por técnica de ELISA, existe no obstante una alta variabilidad fisiológica individual en la determinación de dichos niveles.<sup>36</sup>

Para la determinación plasmática de fibrinógeno se utilizó la técnica de Clauss modificada, mediante el aparato Automated Blood Coagulation Analyzer Sysmex CA-1500, de Dade Behring, siguiendo las recomendaciones del fabricante.

El DD se midió por medio de un ensayo inmunológico turbidimétrico en el aparato Automated Blood Coagulation Analyzer Sysmex CA-1500, de Dade Behring, siguiendo las recomendaciones del fabricante. Los valores son expresados en ng/ml.

El PAI-1 fue medido en el plasma recogido por medio de un método inmunológico Asserachrom PAI-1, de Stago, empleando el aparato Diagnostica Stago,<sup>37</sup> según las recomendaciones del fabricante. El método detecta las formas libre, latente y formando complejos con el t-PA. El límite de detección de la técnica fue de 5 ng/ml.

Para el recuento de plaquetas se empleó el autoanalyzer Abx Pentra 120. Los valores se expresan en número de unidades x 10<sup>9</sup> por litro (10<sup>9</sup>/l) de sangre.

La concentración de hemoglobina fue hallada mediante el autoanalyzer Abx Pentra 120. Los valores se expresan en g/dl de sangre.

En cuanto a la inmunohistoquímica, se utilizó una técnica que emplea estreptavidina-biotina-peroxidasa.<sup>38,39</sup> Se utilizaron anticuerpos primarios monoclonales frente a p53 (NCL-p53 DO7, dilución 1:800; Novocastra, Newcastle, RU), ki-67 (MIB-1, dilución 1:100; Código M7240, DAKO, Dinamarca), c-myc (clon 9E11, dilución 1:200; Novocastra, Newcastle, RU) y p21 (clon 4D10, dilución 1:1000; Novocastra, Newcastle, RU).

### Análisis estadístico

La descripción de variables se realizó utilizando la media y la desviación estándar para las variables cuantitativas, y proporciones para las variables categóricas, excepto para CEA y CA-19-9, que se describen utilizando la mediana y el rango intercuartílico (percentilos 25 y 75).

Las comparaciones entre los tres grupos se realizaron mediante el ANOVA de una vía, con la corrección de

Bonferroni para comparaciones múltiples en las variables cuantitativas y la prueba de chi cuadrado de Pearson para las categóricas.

Dentro del grupo 2 se estudió la asociación entre los niveles prequirúrgicos y otras variables (parámetros inmunohistoquímicos, estadio tumoral) utilizando la prueba de Kruskal-Wallis y un ANOVA de una vía con un contraste polinómico lineal para estudiar una posible tendencia en la asociación. En el grupo 3, para estudiar la asociación entre los niveles prequimioterapia y posquimioterapia y el riesgo de progresión o muerte, se crearon terciles de cada una de las variables estudiadas y con el fin de ajustar los resultados por posibles variables de confusión, que podrían estar también asociadas al pronóstico, se utilizaron modelos de riesgos proporcionales de Cox y se calcularon *hazard ratios* (HR) y sus intervalos de confianza del 95%.<sup>40</sup> Los análisis estadísticos se realizaron con el programa SPSS v. 11.0 para Windows (SPSS Inc, Chicago, EE.UU.).

### Resultados

En el primer análisis de los datos recogidos se compararon las características principales de los distintos grupos entre sí. Tal y como se muestra en la tabla 2, se detectaron diferencias significativas entre los tres grupos del estudio, en términos de edad, sexo y estado funcional según el ECOG. Por esta razón, todos los resultados de los análisis estadísticos realizados en este estudio fueron ajustados por las tres variables.

### Comparación de niveles entre grupos al inicio del estudio

De forma global, se comprobó que los niveles basales de fibrinógeno, PAI-1, DD, fVW, CEA y CA19.9 fueron diferentes entre los tres grupos (Figura 1).

En la misma figura se puede comprobar que los niveles de fibrinógeno y PAI-1 son significativamente mayores en los enfermos que en los controles, ( $p < 0.001$ ). En el caso del DD, fVW, CEA y CA19.9, los niveles están significativamente más elevados en los pacientes con enfermedad metastásica que en el resto.

### Análisis de los niveles en el grupo 2

En el grupo 2 (cáncer colorrectal estadios I a III), inicialmente se estudiaron las diferencias en los niveles prequirúrgicos de los distintos parámetros séricos y plasmáticos, en función del estadio en el que se encontraron los pacientes (Figura 2). De esta forma se apreciaron, de

**Tabla 2.** Comparación entre grupos de las características generales de los pacientes.

Grupo (n)	1 (32)	2 (32)	3 (32)	p*	1-2**	1-3**	2-3***
<b>Variable</b>							
<b>Edad</b>	49.5	61.8	56.0	<b>0.002</b>	<b>0.001</b>	0.17	0.28
[media (DE)]	(14.8)	(11.5)	(14.5)				
<b>Sexo</b>	75.0	40.6	46.9	<b>0.01</b>	<b>&lt; 0.05</b>	> 0.05	> 0.05
[% mujeres]							
<b>ECOG</b>				<b>&lt; 0.001</b>	> 0.05	<b>&lt; 0.05</b>	<b>&lt; 0.05</b>
<b>0 [n (%)]</b>	32 (100)	31 (96.9)	23 (71.9)	—	—	—	—
<b>1 [n (%)]</b>	0 (0)	1 (3.1)	9 (28.1)	—	—	—	—

\* ANOVA para variables cuantitativas y prueba de chi cuadrado de Pearson para variables categóricas; \*\* valores de p de la comparación entre grupos, corregidos por el método de Bonferroni.

forma significativa, niveles preoperatorios de VEGF mayores a medida que el estadio de la enfermedad fue también mayor (348, 446 y 653 pg/ml para los estadios I, II y III, respectivamente;  $p = 0.04$ ), aunque no se alcanzó la significación a la hora de advertir diferencias concretas entre los

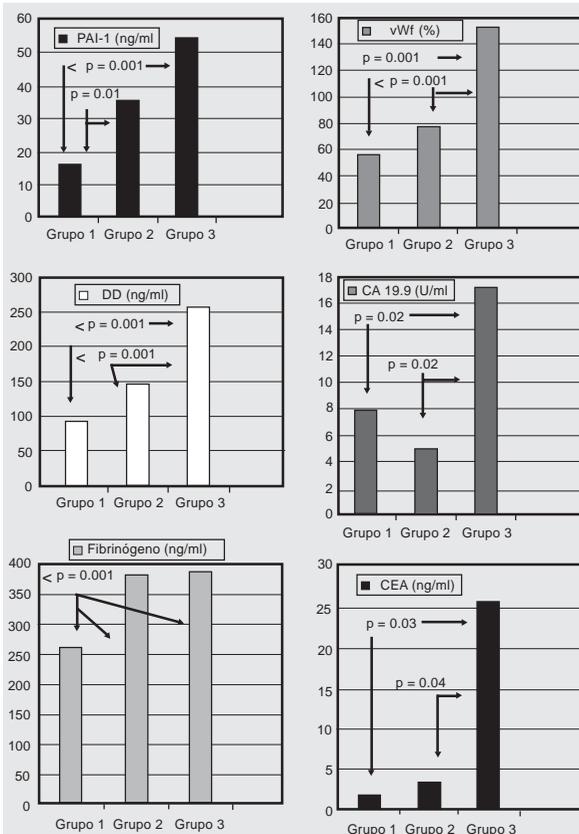


Figura 1. Comparación de niveles por grupos al inicio del estudio. ANOVA con corrección de Bonferroni.

tres grupos ( $p = 0.15$ ). Paralelamente se apreció una tendencia similar tanto en los niveles de fibrinógeno, los cuales se incrementaron a medida que el estadio tumoral fue mayor (302, 383 y 391 mg/dl para los estadios I, II y III, respectivamente;  $p = 0.05$ ), como en el recuento de plaquetas, que también fue superior a mayor estadio oncológico del paciente (223, 289 y 324  $\times 10^9/l$  para los estadios I, II y III, respectivamente;  $p = 0.02$ ), y en los niveles de PAI-1, que también mostraron una tendencia significativa a ser mayores a mayor estadio tumoral (30.3; 30.6 y 62 para los estadios I, II y III, respectivamente;  $p = 0.04$ ).

Posteriormente, estudiamos la correlación de los parámetros medidos en suero y plasma con los hallazgos anatomopatológicos e inmunohistoquímicos de los pacientes del grupo 2.

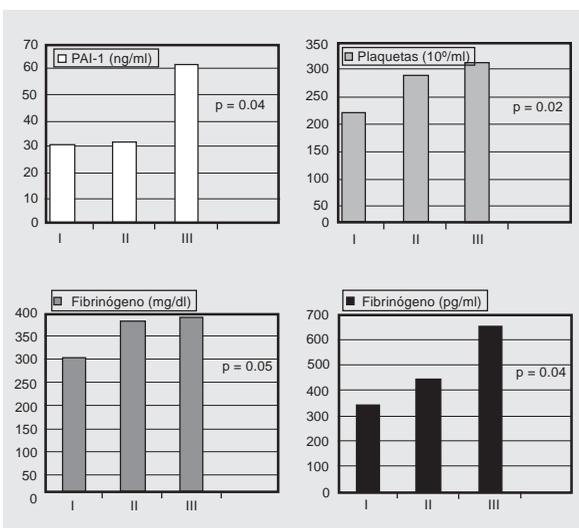


Figura 2. Grupo 2. Niveles según estadios I al III.

Los pacientes que expresaban p21 en el tumor, medido por inmunohistoquímica, tenían niveles preoperatorios medios de fVW más elevados (93%), mientras que los que carecían de dicha expresión en la pieza tumoral presentaron niveles medios más bajos (58%) ( $p = 0.03$ ). De forma similar, los pacientes con expresión tumoral de c-myc tenían niveles preoperatorios de DD menores, 101.0 (36.0-174.0) ng/ml, que aquellos que no presentaron expresión tumoral de c-myc, 224.0 ng/ml (159.0-250.0); ( $p = 0.004$ ).

**Análisis de los niveles en el grupo 3**

**Riesgo de progresión prequimioterapia:** Al estratificar por niveles de VEGF y PAI-1, el riesgo (HR) de progresión de los pacientes con enfermedad metastásica al comienzo de la quimioterapia fue superior cuando presentaron concentraciones séricas mayores de 369 pg/ml y 38 ng/ml, respectivamente, con relación a aquellos con niveles inferiores a esas cifras (Figura 3). En ambos casos, los enfermos con valores superiores a 741 pg/ml y 71 ng/ml, respectivamente, presentaron HR superiores a 14 y 9 veces para VEGF y PAI-1.

En el caso de los niveles de CA19.9, sólo aquellos superiores a 60 U/ml se hallaron asociados de forma significativa con mayor riesgo (3.5 veces) de progresión tumoral (Figura 3).

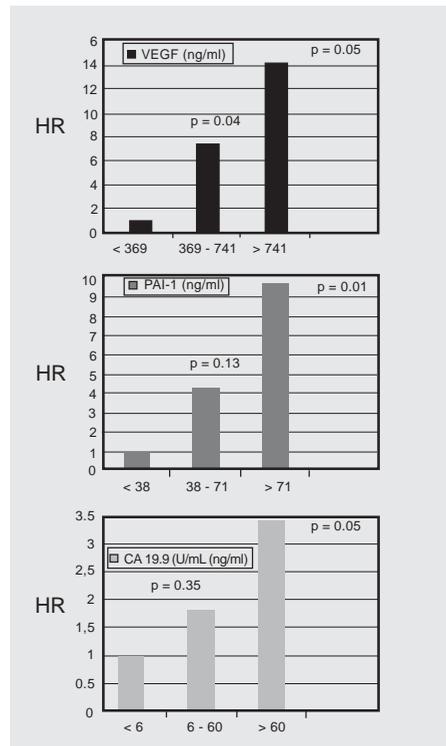


Figura 3. Grupo 3. Riesgo (HR) de progresión prequimioterapia.

**Riesgo de muerte prequimioterapia:** También al analizar el riesgo de muerte asociado a los niveles prequimioterapia de los enfermos del grupo 3, valores de VEGF y CA19.9 superiores a 369 pg/ml y 60 U/ml, respectivamente, se asociaron a HR significativamente superiores. En este caso, de forma similar, concentraciones plasmáticas de fibrinógeno superiores conllevaron mayor riesgo de muerte en los enfermos con cáncer colorrectal metastásico.

**Riesgo de progresión posquimioterapia:** Tal y como se representa en la Figura 4, tras la quimioterapia, niveles

de VEGF, PAI-1, CA19.9, CEA y fVW por encima de 540 pg/ml, 48 ng/ml, 27 U/ml, 44 ng/ml y 189%, respectivamente, se asociaron de forma significativa con riesgos de progresión tumoral superiores a 18, 4, 3, 12 y 4 veces con respecto a los enfermos con valores por debajo de 341 pg/ml, 24 ng/ml, 7 U/ml, 4 ng/ml y 116%, respectivamente.

**Riesgo de muerte posquimioterapia:** Sin embargo, al estudiar las variables posteriores a la quimioterapia asociadas a un incremento en el riesgo de muerte, tan sólo los niveles de VEGF (superiores a 341 pg/ml), fibrinógeno (por encima de 414 mg/dl) y DD (superiores a 352 ng/ml) presentaron asociaciones estadísticamente significativas.

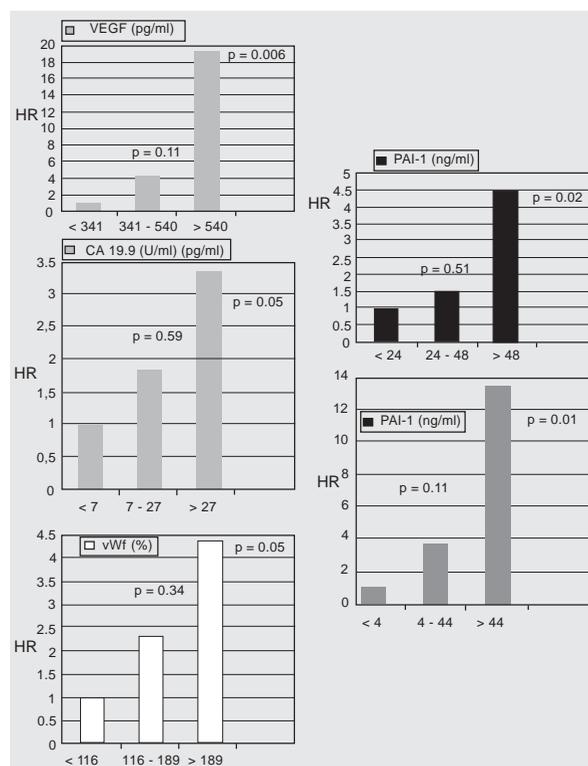


Figura 4. Grupo 3. Riesgo (HR) de progresión posquimioterapia.

## Discusión

El CCR presenta una alta incidencia en la población mundial (10%-15% de todos los nuevos casos de cáncer en el año 2000) y además es causa de una elevada tasa de mortalidad asociada al cáncer (490 000 muertes anuales).<sup>41</sup> Sin embargo, existen continuos y prometedores avances en el tratamiento del CCR, liderados en los últimos años por la aprobación de dos nuevos agentes para su uso en pacientes con enfermedad avanzada.

Ambos fármacos son anticuerpos monoclonales humanizados dirigidos a una diana molecular específica. El cetuximab es un inhibidor específico del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR),<sup>18,42</sup> mientras que el bevacizumab está orientado directamente contra el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF),<sup>43,44</sup> para inhibir el proceso angiogénico de origen tumoral que tiene lugar en el crecimiento y diseminación a distancia de estos tumores.

Desde hace más de 20 años se han ido conociendo las distintas funciones del VEGF, inicialmente llamado factor de permeabilidad vascular, en los procesos angiogénicos de causa diversa. Además, se caracterizó el papel de las plaquetas en la liberación de VEGF y la acción del VEGF sobre ellas, que inducen la activación y adhesión pla-

quetaria,<sup>35,45-49</sup> de notable relevancia en la activación endotelial y la migración celular tumoral. Más recientemente hemos podido conocer la relación íntima existente entre el sistema de la coagulación, la cascada angiogénica, el sistema t-PA/u-PA/PAI-1 y las metaloproteinasas de la matriz y su función inductora de la degradación de la matriz extracelular, la generación de nuevos vasos y la diseminación tumoral.<sup>25,50-57</sup>

Ha sido sin embargo en los últimos 10 años cuando se ha intentado aplicar estos hallazgos moleculares y celulares observados en el campo de la angiogénesis, la coagulación y la fibrinólisis al diagnóstico, pronóstico y tratamiento de los pacientes con cáncer colorrectal.<sup>8,26,28,34,45,58-72</sup>

Los objetivos del presente trabajo prospectivo de investigación fueron establecer el valor predictivo y pronóstico de los niveles séricos del VEGF, CEA y CA19.9 y plasmáticos de fVW, PAI-1, fibrinógeno y DD, medidos antes y durante el tratamiento de quimioterapia paliativa en pacientes con CCR metastásico, así como determinar la posible correlación entre los niveles prequirúrgicos de estas variables en enfermos con CCR localizado o localmente avanzado y los hallazgos patológicos e inmunohistoquímicos observados en la pieza tumoral.

Debido a las características propias de voluntarios y pacientes del estudio, los tres grupos reclutados presentaron diferencias significativas en lo referente a edad, sexo y estado funcional. Esta heterogeneidad sin embargo no tuvo repercusión sobre los datos obtenidos ni las comparaciones realizadas porque se llevó a cabo un ajuste de cada análisis estadístico realizado empleando la totalidad de variables recogidas en voluntarios sanos y pacientes.

Al comparar los niveles prequimioterapia de DD, fVW, CEA y CA19.9 se apreciaron niveles significativamente superiores en los pacientes con enfermedad metastásica con respecto al resto de individuos del estudio, fueran pacientes o controles. Niveles de CEA y CA19.9 más elevados en pacientes con enfermedad diseminada es un hecho conocido y cuyo significado pronóstico se encuentra actualmente en estudio.<sup>58,73,74</sup> Los mayores niveles de DD también se observaron en pacientes con CCR metastásico y se propuso recientemente un papel predictivo de progresión y pronóstico de supervivencia.<sup>75</sup> Por último, Damin y col.<sup>27</sup> encontraron que los niveles de fVW se correlacionan con el estadio tumoral y con la presencia de metástasis a distancia en pacientes con CCR. Además, enfermos con lesiones potencialmente sangrantes suelen tener niveles de fibrinógeno más elevados y esto también se refleja en nuestros datos de forma significativa. Otros autores demostraron que los niveles de fibrinógeno se encuentran incrementados en los pacientes con cáncer secundariamente a la activación de la coagulación que tiene lugar.<sup>31</sup> También las concentraciones de PAI-1 de los pacientes fueron significativamente mayores que las de los controles, con independencia del estadio de la enfermedad, hecho observado con anterioridad en pacientes con enfermedad localizada o localmente avanzada,<sup>76</sup> pero que no fue estudiado suficientemente en la diseminación tumoral a distancia.

Luego se realizó un análisis de los factores estudiados en relación con los hallazgos anatomopatológicos e inmunohistoquímicos en los pacientes del grupo 2. Se estratificaron los valores de los distintos parámetros medidos antes de la cirugía por el estadio tumoral. Si bien no se apreciaron diferencias significativas entre los tres estadios de la enfermedad sí se demostró una clara tendencia a la presencia de niveles de VEGF y PAI-1 significativamente más elevados en estadios de CCR más avanzados. Estas observaciones apoyan los hallazgos publicados por otros

autores en los últimos años.<sup>45,64,67,70</sup> También se observó una correlación estadísticamente significativa entre el estado tumoral y los niveles de fibrinógeno y el recuento basal de plaquetas. Finalmente, los niveles de PAI-1, si bien no alcanzaron significación, estuvieron claramente más elevados en pacientes con afección linfática.

Sin embargo, en nuestro estudio, en contraposición a lo publicado recientemente por Damin y col.,<sup>27</sup> no se observó una tendencia significativa de los pacientes con CCR localizado a presentar niveles crecientes de fVW con estadios más avanzados. Tampoco hubo diferencias significativas entre los tres estadios para los niveles de DD, al contrario de lo observado por otros autores.<sup>29,32,77-79</sup>

Al valorar los niveles previos a la cirugía en relación con los hallazgos inmunohistoquímicos no se encontró una correlación o asociación estadísticamente significativa entre los distintos niveles séricos y plasmáticos medidos y la expresión de p53 en el tejido tumoral de los pacientes intervenidos. Tampoco el índice de proliferación celular Ki67 medido por inmunotinción en el tumor mostró una correlación significativa con otros parámetros séricos o plasmáticos de mal pronóstico. Sin embargo, la existencia de expresión tisular tumoral de p21 en los pacientes del presente estudio se correlacionó con niveles prequirúrgicos de fVW un 35% superiores, aspecto considerado recientemente como un factor de mal pronóstico en pacientes con CCR.<sup>27</sup> Por otra parte, la expresión de c-myc en el tejido neoplásico de nuestros pacientes se asoció con niveles preoperatorios de DD más de un 50% inferiores. Esta observación podría tener su causa en los hallazgos que asocian mayores niveles preoperatorios de DD con estadios tumorales más avanzados en CCR y con peor pronóstico tras la cirugía de resección,<sup>29,31,32,78,79</sup> y sin embargo discreparía con el peor pronóstico observado en pacientes con tumores intestinales que sobreexpresan c-myc.<sup>9</sup>

En relación con el grupo con enfermedad diseminada por CCR, nuestros datos confirman lo observado en otros estudios con respecto al peor pronóstico, en términos de respuesta a la quimioterapia, de los pacientes que presentan niveles de VEGF más elevados antes de recibir el tratamiento citostático.<sup>65,69</sup> Los pacientes con niveles de VEGF prequimioterapia superiores a 741 pg/ml, presentaron un riesgo de progresión, pese al tratamiento, 14 veces superior a aquellos con valores más de un 50% inferiores (368 pg/ml), al ajustar por todas las variables excepto por CEA y CA19.9. Al ajustar por estos dos marcadores tumorales la HR fue de 9 pero el nivel de significación estadística disminuyó. Con respecto a los niveles pos-quimioterapia, los enfermos que continuaban presentando concentraciones superiores a 540 pg/ml a pesar del tratamiento mostraron un riesgo de progresión hasta 19 veces superior a aquellos con valores inferiores a 341 pg/ml, independientemente de la totalidad del resto de las variables observadas. Estos datos coinciden con los obtenidos recientemente por otros autores.<sup>69</sup>

Al estudiar en este mismo grupo de pacientes la asociación entre el riesgo de muerte y los niveles de VEGF antes de la quimioterapia, también comprobamos HR más elevadas en los pacientes con niveles por encima de 741 pg/ml, tras ajustar por edad y sexo. Estos resultados se ven refrendados por los obtenidos por Lissoni y col.<sup>69</sup>

En el mismo análisis llevado a cabo empleando los niveles posteriores a la quimioterapia se confirmaron tasas de riesgo de muerte mayores, con valores por encima de 341 pg/ml (entre 10 y 17 veces superiores a aquellos con valores por debajo de esa cifra, en función del ajuste estadístico realizado) y aun mayores en aquellos por encima

de 540 pg/ml (entre 11 y 19 veces superiores a los que no llegaron a ese valor). Estas observaciones no se corresponden, sin embargo, con las realizadas por Berglund y col.,<sup>58</sup> quienes no encontraron relación alguna entre la variación de los niveles de VEGF con la quimioterapia y las tasas de respuesta o supervivencia. En este hecho pudo influir que los pacientes de dicho estudio fueron tratados con 5 fluorouracilo en monoterapia, mientras que los incluidos en el presente trabajo recibieron regímenes de quimioterapia en combinación de agentes con mayor actividad anti-neoplásica (irinotecan, oxaliplatino). Además, Berglund y col. realizaron las determinaciones de VEGF a las 2, 4 y 10 semanas del tratamiento, mientras que en este estudio se llevaron a cabo a las 8 semanas, por lo que los hallazgos podrían estar influidos por el momento de la medición.

En nuestra investigación se estudia por primera vez la influencia de los niveles de PAI-1, antes y después de recibir el tratamiento citostático, sobre el riesgo de progresión y muerte de pacientes con CCR metastásico. Los niveles plasmáticos de PAI-1 antes del tratamiento de quimioterapia superiores a 71 ng/ml se correlacionaron de forma constante y significativa con un mayor riesgo de progresión. Además, esta asociación fue independiente del resto de las variables estudiadas. También las concentraciones de PAI-1 tras el tratamiento mostraron igual asociación en el caso del riesgo de progresión al incluir la edad y el sexo en el análisis multivariado, aunque al añadir el resto de las variables la HR observada perdió la significación estadística.

En el análisis de HR de mortalidad, se observó la tendencia a la significación estadística para los valores de PAI-1 prequimioterapia superiores 71 ng/ml, con una tasa de riesgo asociada de 4.27.

En los resultados expuestos, en coincidencia con los dos estudios más recientemente publicados al respecto,<sup>73,74</sup> al analizar el riesgo de progresión asociado a los niveles séricos de ambos marcadores, prequimioterapia, encontramos que los pacientes que presentaron niveles de CA19.9 más elevados tuvieron un riesgo de progresión 3 veces superior a aquellos cuyos valores fueron inferiores a 6 U/ml, al ajustar por el resto de variables, excepto por los niveles de CEA.

Al emplear los valores de ambos marcadores tumorales posteriores a la quimioterapia se observó que los niveles más intensa y significativamente asociados a la progresión, en este caso, fueron los valores de CEA más altos, superiores a 44 ng/ml, que presentaron una HR de 13 al ajustar por la totalidad de las variables. De manera parecida, los valores más altos de CA19.9 tras una mediana de 3 ciclos de quimioterapia, volvieron a mostrar una asociación significativa, con un riesgo de progresión hasta 4 veces superior al de pacientes con niveles más bajos tras la quimioterapia, al ajustar por el resto de variables, excepto al realizar dicho ajuste por los niveles de CEA. En el apartado de mortalidad, sólo se observó una asociación significativa con los valores de CA19.9, comprobándose que los pacientes que tuvieron niveles de este marcador tumoral superiores a 60 U/ml antes de iniciar una línea de quimioterapia presentaron un riesgo de muerte hasta 4 veces superior al de aquellos con niveles inferiores a 6 U/ml.

En nuestro estudio también se realizó un análisis de las concentraciones de fVW, DD y fibrinógeno prequimioterapia y posquimioterapia y se investigó su correlación con el riesgo de progresión y de muerte. No se observó ninguna asociación con el riesgo de progresión de la enfermedad que alcanzara significación estadística. En el caso del DD, sin embargo, nuestros datos corroboran lo

observado por Blackwell y col.<sup>75</sup> Incluso, los niveles posquimioterapia de DD superiores a 351 ng/ml presentaron un riesgo de muerte 14 veces superior a los pacientes con niveles por debajo de 201 ng/ml, lo que fue significativo en el análisis multivariado, hallazgo no informado en el estudio realizado por Blackwell y col. Sin embargo, las HR observadas para los valores de DD prequimioterapia superiores a 479 ng/ml no alcanzaron la significación estadística.

Al valorar la asociación de los niveles de fibrinógeno prequimioterapia y posquimioterapia con la mortalidad se observó que aquellos con niveles superiores a 425 y 414 mg/dl, respectivamente, presentaron un riesgo de muerte 11 y 46 veces superior a aquellos con niveles prequimioterapia y posquimioterapia inferiores a 341 y 360 mg/dl, respectivamente. Estas diferencias se observaron en el análisis ajustado por la totalidad de variables, al contrario de lo observado por Unsal y col. en pacientes con cáncer pulmonar<sup>80</sup> y descrito por primera vez en un estudio prospectivo de pacientes con CCR metastásico. Por lo tanto, y a modo de resumen, podemos afirmar que en nuestro estudio los niveles de DD y fibrinógeno superiores se asociaron con riesgo de muerte por CCR y no con riesgo de progresión de la enfermedad. Además, las concentraciones de DD posquimioterapia superiores a 351 ng/ml y de fibrinógeno previas y posteriores al tratamiento, superiores a 414 mg/dl se asociaron significativamente con una mayor mortalidad durante el seguimiento.

En los últimos años se publicaron dos artículos procedentes del mismo equipo investigador, relativos a las alteraciones de los niveles plasmáticos de fVW en los pacientes con cáncer colorrectal,<sup>27,81</sup> que no reflejan la evolución de los niveles de fVW durante el tratamiento de los pacientes con enfermedad metastásica ni correlacionan dichos valores con la supervivencia y la tasa de respuesta al tratamiento. Se limitan, por el contrario, a describir valores superiores de fVW en los pacientes con respecto a los controles sanos, y su relación con un estadio más avanzado del CCR. En nuestro estudio, con respecto a los niveles de fVW antes de la quimioterapia, los pacientes con valores entre 101% y 202%, presentaron un mayor riesgo de muerte

que se mantenía al analizar los niveles posquimioterapia, al ajustar por el resto de las variables y para valores superiores al 189% (HR = 4). Un reciente artículo de Wang y col.<sup>82</sup> fue igualmente capaz de demostrar un valor pronóstico del fVW en pacientes con CCR metastásico durante la quimioterapia. Sin embargo, en esa investigación, en el análisis estadístico no se incluyó el recuento de plaquetas ni el tipo de quimioterapia recibida, tal y como se comentó previamente en otro trabajo publicado,<sup>83</sup> aspectos que podrían haber influido en las observaciones realizadas.

Para contribuir a aclarar la verdadera implicación fisiopatológica de alguna de las observaciones realizadas y la interacción molecular *in vivo* de los sistemas de la coagulación-fibrinólisis y la cascada angiogénica, podría ser de interés la determinación tisular tumoral de otras moléculas como el VEGF, el PAI-1, el CEA o el CA19.9.

Sin embargo, a pesar de las limitaciones de este estudio, las observaciones realizadas avalan el diseño de nuevos estudios que con un mayor número de pacientes reclutados y con un seguimiento más prolongado permitan confirmar la utilización rutinaria de los niveles de VEGF, PAI-1, DD, fVW, fibrinógeno y CA19.9 como factores pronósticos al diagnóstico y predictivos durante el tratamiento y seguimiento de pacientes diagnosticados de CCR. La confirmación de estos extremos permitirá además proponer a algunos de ellos como futuras dianas terapéuticas en el tratamiento de los carcinomas colorrectales. Aquellos en los que los niveles de VEGF previos al tratamiento antineoplásico sean más elevados, podrían beneficiarse ya de pautas de quimioterapia en combinación de nuevos agentes específicos para diana, como el bevacizumab.<sup>3,17,43,44,84-87</sup>

Estos resultados plantean asimismo la necesidad de esperar a obtener los resultados de otros estudios en curso, sobre la utilidad de administrar de forma adyuvante dichas combinaciones de quimioterapia y agentes antiangiogénicos específicos en pacientes con CCR en estadios tempranos que presentan niveles preoperatorios elevados de VEGF y en los que se estima la existencia de un elevado riesgo de recidiva de la enfermedad en los primeros años posteriores a la cirugía.

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

- Jemal A, Siegel R, Ward E y col. Cancer statistics 2006. *CA Cancer J Clin* 56:106-30, 2006.
- Martínez García C, Peris Bonet R, Sánchez Pérez M. Epidemiología descriptiva del cáncer en España. En: FESEO (ed.) Libro Blanco de Oncología en España, Ergon, Madrid, 2002.
- Andre T, Louvet C, De Gramont A. Colon cancer: what is new in 2004? *Bull Cancer* 91:75-80, 2004.
- Franklin ME Jr, Rosenthal D, Abrego Medina D y col. Prospective comparison of open vs. laparoscopic colon surgery for carcinoma. Five-year results. *Dis Colon Rectum* 39:S35-S46, 1996.
- Andre T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L y col. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. *N Engl J Med* 350:2343-51, 2004.
- Brown ML, Nayfield SG, Shibley LM. Adjuvant therapy for stage III colon cancer: economics returns to research and cost-effectiveness of treatment. *J Natl Cancer Inst* 86:424-30, 1994.
- O'Connell MJ. Current status of adjuvant therapy for colorectal cancer. *Oncology (Huntingt)* 18:751-5, 2004.
- Akbulut H, Altuntas F, Akbulut KG y col. Prognostic role of serum vascular endothelial growth factor, basic fibroblast growth factor and nitric oxide in patients with colorectal carcinoma. *Cytokine* 20:184-90, 2002.
- Bhatavdekar JM, Patel DD, Chikhlikar PR y col. Molecular markers are predictors of recurrence and survival in patients with Dukes B and Dukes C colorectal adenocarcinoma. *Dis Colon Rectum* 44:523-33, 2001.
- Compton C, Fenoglio-Preiser CM, Pettigrew N, Fielding LP. American Joint Committee on Cancer Prognostic Factors Consensus Conference: Colorectal Working Group. *Cancer* 88:1739-57, 2000.
- Kahlenberg MS, Sullivan JM, Witmer DD, Petrelli NJ. Molecular prognostics in colorectal cancer. *Surg Oncol* 12:173-86, 2003.
- Reiter W, Stieber P, Reuter C y col. Preoperative serum levels of CEA and CA 19-9 and their prognostic significance in colorectal carcinoma. *Anticancer Res* 17:2935-8, 1997.

- Andre T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L y col. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. *N Engl J Med* 350:2343-51, 2004.
- Andre T, Sargent D, Tabernero J y col. Current issues in adjuvant treatment of stage II colon cancer. *Ann Surg Oncol* 2006.
- Calvo E, Cortés J, Rodríguez J y col. Irinotecan, oxaliplatin, and 5-fluorouracil/leucovorin combination chemotherapy in advanced colorectal carcinoma: a phase II study. *Clin Colorectal Cancer* 2:104-10, 2002.
- Douillard JY, Cunningham D, Roth AD y col. Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a multicentre randomised trial. *Lancet* 355:1041-7, 2000.
- Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W y col. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 350:2335-42, 2004.

- Andre T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L y col. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. *N Engl J Med* 350:2343-51, 2004.
- Andre T, Sargent D, Tabernero J y col. Current issues in adjuvant treatment of stage II colon cancer. *Ann Surg Oncol* 2006.
- Calvo E, Cortés J, Rodríguez J y col. Irinotecan, oxaliplatin, and 5-fluorouracil/leucovorin combination chemotherapy in advanced colorectal carcinoma: a phase II study. *Clin Colorectal Cancer* 2:104-10, 2002.
- Douillard JY, Cunningham D, Roth AD y col. Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a multicentre randomised trial. *Lancet* 355:1041-7, 2000.
- Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W y col. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 350:2335-42, 2004.

# Mejoría clínica y serológica de pacientes con enfermedad de Chagas crónica tratados con benznidazol

## *Improvement of clinic and serological long-term evolution of chronic Chagas disease patients treated with benznidazole*

Rodolfo Viotti, Columnista Experto de SIIC

Jefe de Insuficiencia Cardíaca, Hospital Interzonal de Agudos Eva Perón, San Martín, Argentina

Carlos Vigliano, Hospital Interzonal de Agudos Eva Perón, San Martín, Argentina

Bruno Lococo, Hospital Interzonal de Agudos Eva Perón, San Martín, Argentina

Graciela Bertocchi, Hospital Interzonal de Agudos Eva Perón, San Martín, Argentina

Marcos Petti, Hospital Interzonal de Agudos Eva Perón, San Martín, Argentina

María Gabriela Alvarez, Hospital Interzonal de Agudos Eva Perón, San Martín, Argentina

Alejandro Armenti, Hospital Interzonal de Agudos Eva Perón, San Martín, Argentina

### Abstract

**Objectives:** To compare the long-term follow-up of chronic chagasic patients treated and non-treated with benznidazole. **Methods:** 1 835 patients with chronic Chagas disease and more than 1 year of follow-up were included. The main end-point was the progression of cardiomyopathy, while the secondary end-points were the changes of ECG and complete serological negativization. The results were evaluated with a multivariate model (Cox) adjusted for age, sex, symptoms and ECG. Patients were treated with benznidazole 5 mg/kg/day for 30 days (760 patients) or non-treated (1075 patients). **Results:** Age, symptoms and abnormal ECG were predictors of progression of cardiomyopathy. Treatment with benznidazole decreased cardiomyopathy progression (HR 0.63; 95% IC: 0.47-0.95;  $p = 0.02$ ), mortality (HR 0.54; 95% IC: 0.30-0.97;  $p = 0.04$ ) and ECG changes (HR 0.59; 95% IC: 0.44-0.79;  $p < 0.001$ ), whereas the frequency of complete serological negativization increased (HR 1.78; 95% IC: 1.16-2.73;  $p = 0.008$ ). **Conclusions:** Treatment with benznidazole showed a clinical and serological benefit in the long-term evolution of chronic Chagas disease.

**Key words:** Chagas, treatment, benznidazole, prognosis

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

### Resumen

**Objetivos:** Comparar la evolución alejada de pacientes crónicos tratados con benznidazol y sin tratamiento. **Métodos:** Se incluyeron 1 835 pacientes con enfermedad de Chagas crónica y más de 1 año de seguimiento. El punto final principal de evaluación fue la progresión de la miocardiopatía y los puntos finales secundarios incluyeron los cambios electrocardiográficos y la negativización serológica. Los resultados del tratamiento se evaluaron en un modelo multivariado (Cox) ajustados para la edad, sexo, síntomas y ECG. Los pacientes tratados recibieron 5 mg/kg de peso/día de benznidazol oral, durante 30 días (760 pacientes) o continuaron sin tratamiento (1 075 pacientes). Resultados: La edad, los síntomas y el ECG anormal fueron predictores independientes de progresión de la miocardiopatía. El tratamiento con benznidazol redujo la progresión de la cardiopatía (HR 0.63; IC 95%: 0.47-0.95;  $p = 0.02$ ), la mortalidad (HR 0.54; IC 95%: 0.30-0.97;  $p = 0.04$ ) y los cambios del ECG (HR 0.59; IC 95%: 0.44-0.79;  $p < 0.001$ ), mientras que aumentó la frecuencia de negativización completa de la serología (HR 1.78; IC 95%: 1.16-2.73;  $p = 0.008$ ). **Conclusiones:** El tratamiento con benznidazol mostró un beneficio clínico y serológico sobre la evolución de la enfermedad de Chagas crónica.

**Palabras clave:** Chagas, tratamiento, benznidazol, pronóstico

### Introducción

La enfermedad de Chagas es una infección producida por un parásito, denominado *Trypanosoma cruzi*, que puede comprometer el miocardio y llevar a un daño irreversible, incluyendo anomalías del ritmo cardíaco, insuficiencia cardíaca o muerte súbita. La enfermedad es endémica desde Sudamérica hasta México; un insecto vector es la principal vía de infección en humanos. Otras

vías de transmisión de la enfermedad son la congénita (a través de la placenta), las transfusiones de sangre y el trasplante de órganos a partir de donantes infectados.

La mayoría de las personas infectadas contraen la enfermedad durante la infancia y cursan tres estadios: agudo (de corta duración y difícil detección), indeterminado (llamado así por la ausencia de manifestaciones clínicas de enfermedad) y crónico<sup>1</sup> (aproximadamente un tercio de los adultos presentan miocardiopatía luego de una a tres décadas y, en menor medida, manifestaciones gastrointestinales de la enfermedad).

El tratamiento incluye drogas antiparasitarias como el benznidazol, cuya efectividad es inversamente proporcional a la edad y al tiempo desde el inicio de la infección. En los casos de detección durante el primer año de infección, la efectividad o cura puede alcanzar porcentajes de 90% a 100% de los pacientes. Ese porcentaje de cura parasito-

**Recepción:** 25/8/2008 - Aprobación: 23/3/2009

Primera edición, [www.siicsalud.com](http://www.siicsalud.com): 16/4/2009

**Enviar correspondencia a:** Rodolfo Viotti, Hospital Interzonal de Agudos Eva Perón, San Martín, Argentina  
rviotti@arnet.com.ar

**Agradecimiento:** A los directivos del Hospital Eva Perón y al Dr. Alfredo Sinisi, jefe del Servicio de Cardiología, por permitarnos desarrollar nuestra actividad de investigación con libertad.

lógica se reduce a aproximadamente 40% a 60% en adolescentes con una década desde la infección<sup>2-4</sup> y puede llegar hasta 15% a 30% de los adultos en fase crónica<sup>5</sup> (con varias décadas desde el inicio de la tripa-nosomiasis americana).

### Controversia

La indicación de tratamiento antiparasitario en las fases indeterminada y crónica ha sido controvertida desde hace muchos años. Un consenso de expertos realizado en 1983 sugirió no realizar el tratamiento etiológico en esas fases de la enfermedad,<sup>6</sup> a partir de lo cual se difundió extensamente en la comunidad médica internacional el concepto de que las manifestaciones cardíacas de la fase crónica no guardaban relación alguna con la presencia del *Trypanosoma cruzi*. Estas conclusiones de la década de los '80 provinieron de varias fuentes: la hipótesis sobre la patogenia autoinmune de la cardiopatía chagásica crónica,<sup>7,8</sup> imperante en ese momento en la comunidad científica, el escaso e inconstante hallazgo del parásito circulante en sangre (concepto denominado pauciparasitemia, característico de la fase crónica de la enfermedad) y la ausencia de indicadores clínicos o biológicos de cura con el uso de drogas parasitocidas en el corto y mediano plazo.

### Un probable cambio de paradigma

Hacia el final de 1993 y comienzos de 1994 dos publicaciones casi simultáneas coinciden en señalar que el parásito puede ser importante para la aparición de la miocardiopatía. En uno de ellos, un estudio clínico, describimos la disminución de cambios electrocardiográficos y progresión de la cardiopatía, además de la disminución de los títulos o negativización de la serología.<sup>5</sup> El otro estudio fue el primero en describir por la técnica de PCR la presencia de ADN de *Trypanosoma cruzi* en el tejido cardíaco de pacientes chagásicos crónicos.<sup>9</sup> Estos estudios fueron precursores de una nueva hipótesis sobre el desarrollo de la miocardiopatía, asignando un papel importante al agente etiológico en la respuesta inmune anormal y su persistencia.<sup>10</sup>

Desde entonces, se han publicado muchas pruebas sobre el papel del parásito en la enfermedad de Chagas crónica y la opinión de expertos se ha modificado hasta recomendarse el tratamiento en las guías de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y de países como Argentina, Brasil, Estados Unidos y España, aun sin "evidencias" de las llamadas de clase A por la medicina basada en la evidencia.<sup>11</sup>

La patogénesis de la miocardiopatía chagásica crónica no ha sido completamente esclarecida, aunque la persistencia del *T. cruzi*, la inflamación y las alteraciones de la respuesta inmune del huésped parecen ser las claves para el daño miocárdico progresivo causado por la infección.

Una interpretación integral de la miocarditis chagásica crónica debería: explicar por qué la presencia de pequeños fragmentos del parásito es necesaria para la producción de lesiones, definir desde el punto de vista molecular los componentes parasitarios que inducen las lesiones *in situ*, indicar los mecanismos del fenómeno inflamatorio tanto a nivel celular como molecular y explicar los mecanismos inmunitarios y no inmunitarios que amplifican la miocarditis. Es probable que la hipótesis de una patogénesis autoinmune se encuentre debilitada, aún cuando los mecanismos inmunológicos deben estar involucrados en la producción del daño tisular. Determinar los niveles de persistencia parasitaria, el estado inmunitario del huésped y las características fenotípicas de las cepas parasitarias como

posibles determinantes de la magnitud de las lesiones cardíacas representa un misterio para ser revelado en el futuro. Mientras tanto, la enfermedad de Chagas debería ser tratada como una enfermedad parasitaria con el propósito de reducir la carga de parásitos y mejorar la respuesta inmune.

La efectividad del tratamiento antiparasitario en la fase crónica es difícil de evaluar desde el punto de vista clínico, serológico y parasitario, ya que requiere estudios de larga duración en años. Estudios clínicos previos,<sup>5,12-17</sup> sumados a un conjunto de "evidencias,"<sup>18-27</sup> sugieren fuertemente la necesidad del tratamiento antiparasitario. Nuestro objetivo fue analizar una cohorte prospectiva de una muestra numerosa de pacientes con tratamiento antiparasitario y sin él, para ampliar los resultados previamente publicados.

Presentamos a continuación la experiencia de nuestro grupo de investigación en el tratamiento con benznidazol para pacientes adultos con enfermedad de Chagas crónica.

### Métodos

#### Población

En total fueron incluidos en el estudio 1 835 pacientes con al menos dos pruebas serológicas positivas para enfermedad de Chagas (ELISA, hemoaglutinación indirecta o inmunofluorescencia) realizadas en el Instituto Nacional de Chagas "Dr. Mario Fatala Chabén", de la ciudad de Buenos Aires, y con un seguimiento mayor de un año en la sección Chagas del Hospital "Eva Perón" de San Martín, provincia de Buenos Aires. Todos los pacientes fueron evaluados al ingreso y durante los controles con anamnesis, examen cardiológico, electrocardiograma (ECG) y radiografía de tórax/ecocardiograma. Los pacientes fueron estratificados según la clasificación clínico/hemodinámica de Kuschnir,<sup>28</sup> modificada por los autores como se describe a continuación.

Grupo 0: serología reactiva, ECG y radiografía de tórax/ecocardiograma normales; Grupo I: serología reactiva, ECG anormal (acorde a publicaciones previas) y radiografía de tórax/ecocardiograma normales; Grupo II: serología reactiva, ECG anormal, radiografía de tórax/ecocardiograma con cardiomegalia o dilatación ventricular izquierda, sin signos o síntomas de insuficiencia cardíaca; Grupo III: serología reactiva, ECG anormal, radiografía de tórax/ecocardiograma con cardiomegalia o dilatación ventricular izquierda, con signos o síntomas de insuficiencia cardíaca.

Se excluyó a todos los pacientes con menos de un año de seguimiento clínico, con una sola prueba reactiva para enfermedad de Chagas, con cardiopatías concomitantes (cardiopatía isquémica, congénitas, valvulopatías, etc.) y enfermedades sistémicas que comprometiesen la expectativa de vida.

#### Tratamiento

La indicación de tratamiento etiológico con benznidazol fue realizada según la preferencia de los pacientes o sus médicos de cabecera, excepto para el grupo de pacientes participantes en estudios previos, quienes fueron asignados en forma secuencial a tratamiento o no tratamiento.

La dosis empleada de benznidazol fue 5 mg/kg de peso/día durante 30 días administrados por vía oral en 2 o 3 tomas diarias. El tratamiento fue acompañado de una dieta hipograsa e hipoalérgica utilizada con la finalidad de reducir los efectos adversos.

Los pacientes fueron advertidos sobre la posibilidad de presentar efectos adversos e instruidos para consultar en los casos en que éstos aparecieran. Los controles clínicos

se realizaron entre los días 10-15 y al finalizar el esquema. Los enfermos que suspendieron el tratamiento debido a efectos adversos (tratamientos incompletos) fueron incluidos en el grupo tratado para el análisis de evolución clínica alejada.

### Recolección de datos y seguimiento

El estado clínico de los pacientes fue evaluado en cada visita médica, sumado a la valoración del ECG cada 6, 4, 3 o 1 mes según pertenecieran a los grupos 0, I, II o III, respectivamente. La radiografía de tórax o ecocardiograma fueron realizados anualmente para establecer y actualizar el grupo clínico (Kuschnir). La serología para Chagas fue repetida cada 3 años de seguimiento clínico.

Los bloqueos completos de rama izquierda y derecha del haz de His, hemibloqueo anterior izquierdo, bradicardia sinusal < 50 x', bloqueos A-V de segundo y tercer grado, arritmias supraventriculares sostenidas (taquicardia auricular, aleteo y fibrilación auricular), taquicardia ventricular sostenida y no sostenida, áreas de inactivación eléctrica e implante de marcapasos definitivo fueron consideradas anomalías electrocardiográficas relacionadas con la enfermedad.<sup>5</sup> Otras anomalías como extrasistolia ventricular monomorfa, bradicardia sinusal > 50 x', bloqueo A-V de primer grado, bloqueo incompleto de rama derecha y trastornos de la repolarización ventricular no se consideraron como manifestación de miocardiopatía chagásica por su similar incidencia respecto de la población general.

Se estableció como criterio de cardiomegalia a un índice cardiotorácico > 0.50, mientras que la dilatación del ventrículo izquierdo fue considerada cuando el diámetro diastólico ecocardiográfico del ventrículo izquierdo fue > 57 mm.

### Eventos clínicos evaluados

El punto final primario fue el cambio de grupo clínico hacia un grupo más avanzado o la muerte cardíaca. Se establecieron, además, los principales predictores de cambios de grupo clínico y de mortalidad.

Los puntos finales secundarios fueron la aparición de nuevas anomalías en el ECG y la negativización completa de la serología para Chagas (3 pruebas no reactivas).

### Análisis estadístico

Las variables continuas son presentadas como medias y desvío estándar, mientras que las variables categóricas como porcentajes del total. Las curvas de supervivencia para cambios de grupo clínico fueron realizadas por el método de Kaplan-Meier y las diferencias analizadas mediante la prueba de *log-rank*. El análisis de regresión de riesgo proporcional de Cox multivariado fue empleado para calcular el *hazard ratio* (HR) y el intervalo de confianza del 95% (IC 95%) para el tratamiento con benznidazol ajustado por edad, sexo, síntomas y ECG tanto para los puntos finales primarios, como para los secundarios. No se observaron violaciones del modelo de riesgo proporcional ni interacciones entre las variables independientes. Para el análisis estadístico se utilizó el programa SPSS 11.0 para Windows®.

El protocolo de investigación fue aprobado por la institución y los pacientes dieron su consentimiento para utilizar los datos respetando su confidencialidad.

### Resultados

Las características basales de los 1 835 pacientes incluidos se encuentran resumidas en la Tabla 1. Se observa que los pacientes tratados fueron más jóvenes, tuvieron

Tabla 1. Resumen de resultados del estudio para los distintos eventos clínicos.

	Análisis multivariado (regresión de Cox)			
	Cambios del ECG	Cambios de grupo clínico	Mortalidad	Negativización serológica completa
<b>Tratamiento con benznidazol</b>	HR 0.59 (0.44-0.79) p < 0.001	HR 0.67 (0.47-0.95) p = 0.02	HR 0.54 (0.30-0.97) p = 0.04	HR 1.78 (1.16-2.73) p = 0.008
<b>Edad</b>	HR 1.03 (1.01-1.04) p < 0.001	HR 1.03 (1.02-1.04) p < 0.001	HR 1.02 (1.0-1.05) p = 0.02	HR 0.97 (0.95-0.98) p < 0.001
<b>Sexo (masculino)</b>	HR 1.17 (0.91-1.51) p = 0.23	HR 1.30 (0.95-1.77) p = 0.10	HR 1.91 (1.17-3.10) p = 0.009	HR 0.72 (0.47-1.09) p = 0.12
<b>Síntomas</b>	HR 1.30 (0.98-1.71) p = 0.06	HR 1.53 (1.08-2.17) p = 0.02	HR 3.03 (1.54-5.98) p < 0.001	HR 0.92 (0.61-1.38) p = 0.69

HR: (*hazard ratio*); L) intervalo de confianza 95%

un menor porcentaje de ECG anormales al ingreso y un mayor tiempo de seguimiento clínico que los no tratados. Estos resultados representan el sesgo de una cohorte en la cual médicos y pacientes decidieron el tratamiento sin aleatorización alguna (como sucede en la práctica médica habitual). Por este motivo, como se presenta a continuación, todos los resultados se encuentran ajustados para edad, sexo, síntomas y ECG.

### Cambios de grupo clínico

El porcentaje acumulado con cambios de grupo clínico hacia estadios más avanzados fue significativamente menor en el grupo de pacientes tratados con benznidazol respecto de los no tratados (prueba de *log-rank* p < 0.0002, Figura 1).

El total de cambios de grupo clínico fue de 160 pacientes, 50 tratados y 110 no tratados.

Los resultados del modelo de regresión de Cox mostraron que la falta de tratamiento con benznidazol (HR 0.63; IC 95% 0.47-0.95; p = 0.02), la mayor edad de ingreso (HR 1.03 IC 95% 1.016-1.064, p < 0.001), la presencia de síntomas (HR 1.53 IC 95% 1.076-2.17. p = 0.02) y el ECG anormal (HR 2.01 IC 95% 1.45-2.80. p < 0.001) fueron predictores independientes para cambios de grupo clínico.

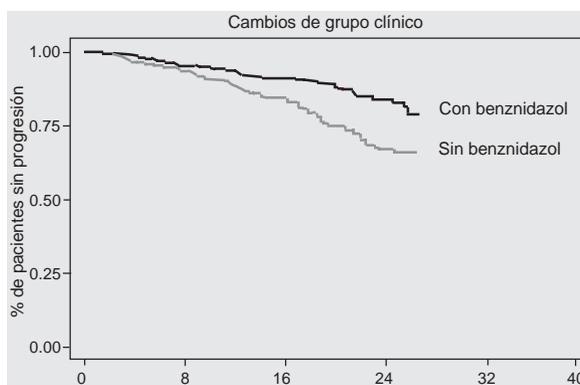


Figura 1. Curva de Kaplan-Meier para cambios de grupos clínicos de pacientes tratados y no tratados con benznidazol.

### Mortalidad

El modelo de regresión de Cox para mortalidad mostró que la falta de tratamiento con benznidazol (HR 0.54; IC 95% 0.30-0.97; p = 0.04), la mayor edad de ingreso (HR 1.025; IC 95% 1.0-1.05; p = 0.02), el sexo masculino (HR 1.91; IC 95% 1.17-3.10; p = 0.009), la presencia de síntomas (HR 3.03; IC 95% 1.54-5.98; p = 0.001) y el ECG anormal (HR 5.76; IC 95% 2.97-11.17; p < 0.001) fueron predictores independientes de desenlace fatal.

El número de pacientes fallecidos ascendió a 69, 16 de ellos tratados previamente con benznidazol, y 53 no tratados, prueba de *log-rank*  $p = 0.0002$ .

### Nuevos cambios electrocardiográficos

Un número menor de pacientes tratados ( $n = 71$ ) presentaron cambios del ECG en el seguimiento clínico alejado respecto de los pacientes no tratados ( $n = 173$ ).

Los resultados del modelo de regresión de Cox para nuevos cambios del ECG fueron los siguientes: la falta de tratamiento con benznidazol (HR 0.59; IC 95% 0.44-0.79;  $p < 0.001$ ), la mayor edad de ingreso (HR 1.03; IC 95% 1.01-1.04;  $p < 0.001$ ) y el ECG anormal al ingreso (HR 2.04; IC 95% 1.56-2.66;  $p < 0.001$ ) son predictores independientes. El sexo no se relacionó con este punto final, mientras que los síntomas presentaron una significación cercana al límite considerado ( $p = 0.06$ ).

### Negativización de tres pruebas serológicas

En total, 102 pacientes alcanzaron la seroconversión negativa de 3 pruebas serológicas, 67 de ellos tratados y 35 no tratados.

Los predictores de negativización completa de la serología fueron la menor edad de ingreso (HR 0.97; IC 95% 0.95-0.98;  $p < 0.001$ ) y la indicación de tratamiento con benznidazol (HR 1.78; IC 95% 1.16-2.73;  $p = 0.008$ ). El sexo, la presencia de síntomas o el ECG anormal no se relacionaron con la negativización serológica.

**Tabla 2.** Características basales de los 1 835 adultos con enfermedad de Chagas crónica incluidos en el estudio.

	Tratados con benznidazol n = 760	Sin tratamiento n = 1 075	p
Edad, media en años $\pm$ DS	37.9 $\pm$ 13.1	48.9 $\pm$ 12.7	< 0.001
Sexo masculino/total (%)	336/760 (44)	477/1075 (44)	0.96
Tiempo de seguimiento en años $\pm$ DS	10.4 $\pm$ 7.8	8.9 $\pm$ 7.5	< 0.001
Síntomas/total (%)	393/760 (52)	599/1075 (56)	0.10
ECG anormal/total (%)	229/760 (30)	458/1075 (43)	< 0.001

La Tabla 2 muestra un resumen de los resultados del análisis multivariado para los puntos finales primarios y secundarios de evaluación.

### Efectos adversos del benznidazol

Los efectos adversos no fueron explorados como en un estudio diseñado para tal fin, pero se consignó la tasa total de efectos adversos clínicamente significativos, los dos efectos adversos más frecuentes y el total de pacientes que debieron suspender el tratamiento, considerado un indicador de la real dimensión de los efectos adversos, teniendo en cuenta el corto tiempo de tratamiento indicado en un solo ciclo.

Del total de 760 pacientes tratados 185 (24%) presentaron efectos adversos: 126 fueron dermatitis alérgicas (68% de los efectos adversos) y 27 presentaron intolerancia gástrica (15% de los efectos adversos). Sin embargo, la tasa de tratamientos incompletos fue menor que la de efectos adversos, alcanzó a 129/760 pacientes tratados (17%). Ninguno de los pacientes que debieron suspender el tratamiento fue hospitalizado ni presentó complicaciones que pusieran en riesgo su vida. No observamos con el esquema de benznidazol 5 mg/kg/día durante 30 días ningún caso de polineuritis o depresión de médula ósea. La incidencia de tumores (benignos y malignos) en pacientes tratados fue de 16/760 (2%), mientras que en no tratados

fue de 30/1 075 (2.8%), diferencia no significativa. La incidencia de cáncer fue de 7/760 (0.9%) en tratados vs. 12/1 075 (1.1%) en no tratados, diferencia no significativa.

### Discusión

Nuestros resultados muestran un claro beneficio del tratamiento con benznidazol, desde el punto de vista clínico (cambios de grupo clínico, cambios en el ECG y mortalidad) y serológico (negativización completa de la serología).

Si bien el diseño del estudio es una cohorte prospectiva, sin aleatorización ni asignación a cada grupo de estudio, el gran tamaño de la muestra, más la confluencia y consistencia de los resultados amplían y profundizan las observaciones de estudios previos.

Es importante destacar que los beneficios del tratamiento fueron ajustados para la edad, el sexo, los síntomas y el ECG. Como mostramos anteriormente, los pacientes sin tratamiento fueron de mayor edad y con un 13% más de ECG anormales que los tratados. Este sesgo inicial a favor del tratamiento fue inevitable por la falta de aleatorización de la muestra. Sin embargo, el tratamiento con benznidazol redujo la progresión de la cardiopatía y aumentó la tasa de seroconversión negativa independientemente del estado clínico de los pacientes. Se puede hacer notar que la mayor edad, la presencia de síntomas y el ECG anormal fueron predictores de progresión de la cardiopatía, con plena coincidencia de resultados al medir esa progresión a través de diferentes eventos clínicos, como los cambios de grupo, cambios del ECG y mortalidad. También existe una consistencia de los resultados cuando medimos negativización completa de la serología, que en este caso sólo se relaciona con la edad y el tratamiento etiológico (es lógico que la serología no se modifique según el sexo, los síntomas o el ECG).

La clasificación de Kuschnir ha probado su utilidad para estratificar los principales estadios clínicos de la enfermedad y para cuantificar la progresión de la cardiopatía.<sup>5,12</sup> Las anomalías en el ECG, y en especial las aquí enumeradas como relacionadas con la enfermedad, son reconocidos marcadores de daño miocárdico secundario a la enfermedad de Chagas.<sup>29,30</sup> La negativización completa de la serología convencional persiste como el más fuerte indicador de cura desde el punto de vista parasitológico.<sup>31</sup> Por lo tanto, las diferencias cuantificadas en el presente estudio tienen una gran fortaleza, más allá del diseño no aleatorizado.

Desde una visión más integral, numerosas "evidencias" concuerdan con estos hallazgos clínicos, tanto desde el punto de vista experimental como anatomopatológico, inmunológico, parasitológico y empírico. El conjunto de esas "evidencias" no se encuentra correctamente valorizado desde la perspectiva de la medicina basada en la evidencia, que sólo acepta la contundencia de un estudio aleatorizado que esperamos desde hace décadas.<sup>11</sup> Se encuentra en curso un estudio multicéntrico aleatorizado<sup>32</sup> que fue diseñado para evaluar el efecto del benznidazol en las etapas avanzadas de la cardiopatía. Independientemente de los resultados que nos mostrará en el futuro, persistirá aún la ausencia de estudios aleatorizados para la forma prevalente de la enfermedad que incluye más del 80% de los pacientes con enfermedad de Chagas (sin cardiopatía manifiesta y con cardiopatía leve).

Nuestro pensamiento y el de la comunidad de expertos que confeccionó recientemente varias guías en diferentes países<sup>33-35</sup> sostiene que el tratamiento etiológico debería ser ofrecido a todos los pacientes con serología reactiva anti-*T. cruzi* por lo menos hasta los 50 años de edad.

El benznidazol no es la droga ideal para alcanzar la cura, además de tener efectos adversos que han demorado su utilización masiva. Sin embargo, es la mejor herramienta disponible hasta el momento. Los efectos adversos no son graves si el esquema utilizado no supera los 30 días de tratamiento y casi el 85% de los adultos pueden completarlo. La tolerancia y la eficacia es mayor cuanto menor sea el tiempo transcurrido desde el inicio de la enfermedad.

No es lógico, desde el punto de vista epistemológico, que se defina como una clara indicación de tratamiento a los casos congénitos o adultos con reactivación, y por otro

lado se planteen dudas para tratar a los adultos portadores que serán el vehículo de esos casos congénitos y de reactivación. No es lógico ni consecuente con el contexto actual sobre la patogenia de la cardiopatía y con la sumatoria de "evidencias" comentadas con anterioridad en esta discusión, persistir en el concepto de indicar tratamiento etiológico sólo hasta los 14 años de edad.

El tratamiento antiparasitario con benznidazol, o con mejores drogas que esperamos puedan desarrollarse en el futuro, modifica la evolución clínica de los individuos infectados y puede lograr la cura parasitológica de pacientes adultos en la fase crónica de la enfermedad.

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

- Dias E, Laranja FS, Miranda A, Nobrega G. Chagas disease. A clinical, epidemiologic and pathologic study. *Circulation* 14:1035-60, 1956.
- Sosa Estani S, Segura EL, Ruiz AM, Velazquez E, Porcel BM, Yamptis C. Efficacy of chemotherapy with benznidazole in children in the indeterminate phase of Chagas' disease. *Am J Trop Med Hyg* 59:526-9, 1998.
- De Andrade AL, Zicker F, De Oliveira RM, Almeida Silva S, Luquetti A, Travassos LR, et al. Randomized trial of efficacy of benznidazole in treatment of early *Trypanosoma cruzi* infection. *Lancet* 348:1407-13, 1996.
- Streiger M, Del Barco M, Fabbro D, Arias E, Amicone N. Longitudinal study and specific chemotherapy in children with chronic Chagas disease, residing in a low endemicity area of Argentina. *Rev Soc Bras Med Trop* 37:365-75, 2004.
- Viotti R, Vigliano C, Armenti H, Segura E. Treatment of chronic Chagas' disease with benznidazole: clinical and serologic evolution of patients with long-term follow-up. *Am Heart J* 127:151-62, 1994.
- Brener Z. Recent advances in the chemotherapy of Chagas disease. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 79:149-155, 1984.
- Cunha-Neto E, Duranti M, Gruber A, et al. Autoimmunity in Chagas' disease cardiopathy: biological relevance of a cardiac myosin-specific epitope cross-reactive to an immunodominant *Trypanosoma cruzi* antigen. *Proc Natl Acad Sci USA* 92:3541-3545, 1995.
- Kierszenbaum F. Chagas' disease and the autoimmunity hypothesis. *Clin Microbiol Rev* 12:210-23, 1999.
- Jones EM, Colley DG, Tostes S, Reis Lopes E, Vnencak-Jones CL, McCurley TL. Amplification of a *Trypanosoma cruzi* DNA sequence from inflammatory lesions in human chagasic cardiomyopathy. *Am J Trop Med Hyg* 48:348-57, 1993.
- Zhang L, Tarleton RL. Parasite persistence correlates with disease severity and localization in chronic Chagas' disease. *J Infect Dis* 180:480-6, 1999.
- Viotti R, Vigliano C. Etiological treatment of chronic Chagas disease: neglected «evidence» by evidence-base medicine. *Expert Rev Anti Infect Ther* 5(4):717-726, 2007.
- Viotti R, Vigliano C, Lococo B, et al. Long-term cardiac outcomes of treating chronic Chagas disease with benznidazole versus no treatment. *Ann Intern Med* 144:724-734, 2006.
- Cançado JR. Tratamento específico. In: *Cardiopatía Chagásica*. Cançado JR, Chuster M, (Ed.) Fundação Carlos Chagas, Belo Horizonte, Brazil, pp. 327-355, 1985.
- Fabbro de Suasnabar D, Arias E, Streiger M, Piacenza M, Ingaramo M, Del Barco M, et al. Evolutionary behavior towards cardiomyopathy of treated (nifurtimox or benznidazole) and untreated chronic chagasic patients. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 42:99-109, 2000.
- Gallerano RR, Sosa RR. Interventional study in the natural evolution of Chagas disease. Evaluation of specific antiparasitic treatment. Retrospective-prospective study of antiparasitic therapy. *Rev Fac Cien Med Univ Nac Córdoba* 57:135-162, 2000.
- Viotti R, Vigliano C, Lococo B, Armenti H, Lapuente A, Segura E. Chronic chagasic cardiomyopathy: clinical and serologic evolution with and without benznidazole in long-term follow-up. In: *XIII World Congress of Cardiology. Free Papers*. Monduzzi (Ed.) pp. 697-701, 1998.
- Cançado JR. Long term evaluation of etiological treatment of Chagas disease with benznidazole. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 44:29-37, 2002.
- Carvalho V, Sousa E, Vila J, et al. Heart transplantation in Chagas disease, 10 years after initial experience. *Circulation* 94:1815-1817, 1996.
- Schijman A, Vigliano C, Burgos J, et al. Early diagnosis of recurrence of *Trypanosoma cruzi* infection by polymerase chain reaction after heart transplantation of a chronic Chagas heart disease patient. *Heart and Lung Transplantation* 19:1114-1117, 2000.
- Diez M, Favaloro L, Bertolotti A, et al. Usefulness of PCR strategies for early diagnosis of Chagas' disease reactivation and treatment follow-up in heart transplantation. *Am J Transplant*, in press, 2007.
- Rivera J, Hillis LD, Levine BD. Reactivation of cardiac Chagas disease in acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Cardiol* 94:1102-1103, 2004.
- Sartori AM, Ibrahim KY, Nunes Westphalen EV, et al. Manifestations of Chagas disease (American trypanosomiasis) in patients with HIV/AIDS. *Ann Trop Med Parasitol* 101:31-50, 2007.
- Lambert N, Mehta B, Walters R, Eron JJ. Chagasic encephalitis as the initial manifestation of AIDS. *Ann Intern Med* 144:941-943, 2006.
- Gurtler RE, Segura EL, Cohen JE. Congenital transmission of *Trypanosoma cruzi* infection in Argentina. *Emerg Infect Dis* 9:29-32, 2003.
- Hermann E, Truyens C, Alonso-Vega C, et al. Congenital transmission of *Trypanosoma cruzi* is associated with maternal enhanced parasitemia and decreased production of interferon-gamma in response to parasite antigens. *J Infect Dis* 189:1274-1281, 2004.
- Moraes-Souza H. Chagas infection transmission control: situation of transfusional transmission in Brazil and other countries of Latin America. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 94:419-423, 1999.
- Pirard M, Iihoshi N, Boelaert M, Basanta P, Lopez F, Van der Stuyft P. The validity of serologic tests for *Trypanosoma cruzi* and the effectiveness of transfusional screening strategies in a hyperendemic region. *Transfusion* 45:554-561, 2005.
- Kuschner E, Sgammini H, Castro R, Evequoz C, Ledesma R, Brunetto J. Valoración de la función cardíaca por angiografía radioisotópica, en pacientes con cardiopatía chagásica crónica. *Arq Bras Cardiol* 45:249-56, 1985.
- Rosenbaum MB. Chagasic cardiomyopathy. *Prog Cardiovasc Dis* 7:199-225, 1964.
- Andrade ZA, Andrade SG, Oliveira GB, Alonso DR. Histopathology of the conducting tissue of the heart in Chagas' myocarditis. *Am Heart J* 95:316-24, 1978.
- Cançado JR. Criteria of Chagas disease cure. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 94:331-5, 1999.
- Marin-Neto JA, Rassi Jr A, Morillo C, Avezum A, Connolly S, Sosa-Estani S, et al. Rationale and design of a randomized placebo-controlled trial assessing the effects of etiologic treatment in Chagas' cardiomyopathy: The BENznidazole Evaluation For Interrupting Trypanosomiasis (BENEFIT). *Am Heart J* 156:37-43, 2008.
- WHO Technical Report Series 905. Control of Chagas disease, Etiological treatment. Geneva, Switzerland, pp. 1-109, 2002.
- Bern C, Montgomery SP, Herwaldt BL, Rassi A Jr, Marin-Neto JA, Dantas RO, et al. Evaluation and treatment of Chagas disease in the United States: a systematic review. *JAMA* 298(18):2171-81, 2007.
- Gascón J, Albajar P, Cañas E, Flores M, Gómez i Prat J, et al. Diagnóstico, manejo y tratamiento de la cardiopatía chagásica crónica en áreas donde la infección por *Trypanosoma cruzi* no es endémica. *Rev Esp Cardiol* 60(3):285-93, 2007.

# Muchas mujeres podrían preferir un régimen extendido de anticonceptivos orales

## *Premenstrual symptomatology and oral contraceptives*



Andrea L. Coffee, Columnista Experta de SIIC  
Pharmacist Clinical Specialist, Scott & White Memorial Hospital,  
Temple, EE.UU.

### Abstract

*Menstrual-related symptoms are common in reproductive-aged women, even those on oral contraceptives. Although the diagnosis of premenstrual syndrome is based on women who have ovulatory symptoms, these symptoms, including mood symptoms, have been documented in women taking oral contraceptives in a 21/7 regimen. A research study of women using an extended oral contraceptive regimen (omitting the 7-day hormone-free interval) of drospirenone and ethinyl estradiol found improvement in menstrual-related symptoms, including mood symptoms. The biggest drawback to extended regimens is the nuisance problem of breakthrough bleeding and spotting. Taking a 3-day hormone-free interval for sustained bleeding problems has been shown to cause resolution of bleeding more often than continuing to take active tablets. An extended-cycle regimen is an acceptable treatment plan for many women because it is a modification of present medication or the resumption of previously-used medication as opposed to adding psychoactive medication.*

**Key words:** oral contraceptives, premenstrual symptoms, extended regimen, drospirenone



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

Muchas mujeres en edad fértil presentan síndrome premenstrual y esto se encuentra ampliamente documentado en la bibliografía. Investigaciones más recientes demostraron que algunos de esos síntomas cíclicos se producen en mujeres que utilizan anticonceptivos orales (AO) en regímenes estándar 21/7.<sup>1</sup> Un régimen monofásico 21/7 contiene estrógenos (generalmente etinilestradiol) y un progestágeno en dosis constante en 21 comprimidos activos, continuados por 7 comprimidos de placebo. Mientras que el régimen estándar 21/7 se creó como una consecuencia lógica para semejar el ciclo menstrual natural, la literatura actual sugiere que este régimen 21/7 resulta perjudicial para muchas mujeres. La información publicada muestra un incremento en los síntomas relacionados con la menstruación durante los siete días de intervalo libre de hormonas (ILH) del régimen AO 21/7, que incluyen cefaleas, dolor pelviano, sensación de hinchazón y turgen-

### Resumen

Los síntomas relacionados con la menstruación son frecuentes en mujeres en edad fértil, incluso en aquellas que están tomando anticonceptivos orales. A pesar de que el diagnóstico de síndrome premenstrual se basa en mujeres que tienen síntomas durante la ovulación, estos síntomas, que incluyen los emocionales, han sido descritos en mujeres que toman anticonceptivos por vía oral en un régimen 21/7. En una investigación en mujeres que utilizan un régimen extendido de anticonceptivos orales (que omite los siete días de intervalo libre de hormonas) y contiene drospirenona y etinilestradiol se halló una mejoría en los síntomas relacionados con la menstruación, incluidos los afectivos. El mayor inconveniente de los regímenes extendidos es el molesto inconveniente del sangrado intermenstrual. Se ha demostrado que el intervalo de tres días libre de hormonas, en los casos de problemas de sangrado prolongado, resuelve más a menudo los casos de pérdidas que la toma continua de comprimidos activos. Un régimen extendido es un plan terapéutico aceptable para muchas mujeres porque es una modificación o una reanudación de un tratamiento previamente utilizado en oposición al agregado de medicación psicotrópica.

**Palabras clave:** anticonceptivos orales, síntomas premenstruales, régimen prolongado, drospirenona

cia mamaria.<sup>1</sup> Bäckström y col.<sup>2</sup> observaron que los síntomas se incrementaban durante los 7 días de ILH en mujeres que recibían AO trifásicos y monofásicos.

A pesar de la muy alta eficacia en la prevención del embarazo, los AO monofásicos actuales en régimen 21/7 en bajas dosis pueden producir una supresión incompleta del eje hipófisis-ovarios. Diversos estudios han confirmado este efecto, lo que da como resultado la producción endógena de hormonas y la posible formación de quistes foliculares y ovulación.<sup>3-7</sup> Con 7 días de ILH, esa producción comienza a elevarse hacia el final de pico del intervalo en la primera mitad de las píldoras activas del siguiente envase, para luego decrecer durante la última semana de comprimidos activos.<sup>4,6</sup> Esta declinación en las concentraciones de estradiol endógeno durante la última semana de comprimidos activos puede ser la causa de los síntomas pre-menstruales que comienzan antes del final de la toma de las píldoras activas y el empeoramiento subsiguiente durante los siete días del ILH. Ocasionalmente puede producirse un embarazo en las usuarias que siguen perfectamente la pauta 21/7 debido al escape en la ovulación que tiene lugar esporádicamente en este régimen. Los AO en bajas dosis han mostrado escasa o nula protección contra la aparición de quistes ováricos debido al ILH de siete días.<sup>8</sup>

Recepción: 23/8/2006 - Aprobación: 19/2/2007

Primera edición, [www.siicsalud.com](http://www.siicsalud.com): 24/3/2007

Segunda edición, [www.siicsalud.com](http://www.siicsalud.com), ampliada y corregida: 18/2/2009

Enviar correspondencia a: Ignacio Gil Bazo, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, NY 10021, Nueva York, EE.UU.  
[ignaciogilbazo@yahoo.es](mailto:ignaciogilbazo@yahoo.es)

Patrocinio: El presente trabajo ha sido financiado mediante una beca de investigación del Gobierno de Navarra.

Con el uso de AO cíclicos las mujeres también pueden presentar manifestaciones clínicas premenstruales muy similares al síndrome premenstrual. Dado que la ovulación es un prerrequisito para el diagnóstico de síndrome premenstrual (SPM), las mujeres que utilizan AO no cumplen con este criterio. El SPM se caracteriza por molestos síntomas somáticos, afectivos o de ambos tipos.<sup>9</sup> Cuando los síntomas adquieren un carácter muy intenso conforman el llamado síndrome disfórico premenstrual (SDPM) cuyo criterio diagnóstico fue definido por la American Psychiatric Association.<sup>10</sup> Con frecuencia, la sintomatología premenstrual lleva a una de la calidad de vida y resulta una carga económica debido a la pérdida de productividad y los costos de tratamiento.<sup>11,12</sup> A pesar de que las mujeres que utilizan AO no cumplen con los criterios de SPM o SDPM, los efectos negativos que ejerce la sintomatología sobre su vida cotidiana y en sus relaciones personales cercanas con frecuencia las llevan a buscar ayuda médica para su diagnóstico y tratamiento.

La reducción de la frecuencia y la duración del ILH podría ser un método para reducir o evitar los síntomas premenstruales en las mujeres que utilizan la combinación hormonal como método anticonceptivo. Sulak y col. investigaron esta hipótesis. Utilizaron un AO monofásico que contenía 3 mg de drospirenona y 30 µg de etinilestradiol (DRSP/EE) en cada comprimido activo. Este producto también se puede encontrar en muchos países además de los Estados Unidos, como Argentina, Brasil, Chile, México y Venezuela. A pesar de que el producto es un régimen 21/7, las mujeres recibieron instrucciones para que tomen exclusivamente los comprimidos activos del envase. Aunque en el mercado hay muchas combinaciones de AO monofásicos disponibles que podrían haber sido seleccionadas para este estudio, se eligió DRSP/EE debido a su progestágeno exclusivo, la drospirenona. Esta es un derivado de la espironolactona y tiene actividad antiminerocorticoidea. Ha quedado demostrado que mejora significativamente los síntomas premenstruales y el TDPM.<sup>13-15</sup> Otros progestágenos, en comparación, son derivados de la 19-nortestosterona.

El objetivo del estudio en nuestra institución era tratar a mujeres que habían tenido, de acuerdo con su criterio, síntomas relacionados con la menstruación mientras tomaban AO monofásicos de acuerdo la pauta 21/7. Para ingresar al estudio las participantes no debían presentar contraindicaciones para continuar con el uso de los AO. Las mujeres controlaban sus síntomas cotidianamente mientras utilizaban los AO de acuerdo con el esquema 21/7. Para ingresar en el estudio las mujeres debían identificar síntomas relacionados con la menstruación, como dolor pélvico, cefaleas o síntomas relacionados con el estado de ánimo.

Las mujeres que ingresaron y que tomaban el AO de la investigación mantuvieron dos ciclos la medicación mientras completaban el calendario del régimen, las mujeres que debían cambiar el AO completaron tres ciclos (uno con el AO que estaban utilizando y dos con el AO de la investigación).

Las participantes del estudio cuantificaron sus síntomas mediante dos instrumentos de uso diario: la Scott & White Daily Diary (que incluye un puntaje para el estado de ánimo) y el Penn Daily Symptom Report (DSR17). En la Scott & White Daily Diary las mujeres debían cuantificar cualquier sangrado de acuerdo con un puntaje de 0 a 4, cefa-

**Tabla 1.** Análisis del subgrupo\* durante el ciclo 21/7.<sup>19</sup>

Característica	Total grupo Media (DE) e Intervalo	Ciclo bajo Media de la variabilidad	Ciclo alto Media de la variabilidad	Valor de p <sup>A</sup>
Media diaria Puntaje S&W	1.3 (1.4) 0 a 8.6	1.5	1.2	0.70
Media puntajes-primeras dos semanas S&W	0.98 (1.4) 0 a 8.8	1.6	0.4	0.0003
Media puntajes últimas dos semanas S&W	1.68 (1.6) 0 a 8.4	1.4	1.9	0.0004
Media diaria suma de DSR17	6.0 (6.3) 0 a 29.9	6.9	5.2	0.98
Media de los puntajes DSR17 primeras dos semanas	4.1 (6.0) 0 a 25.4	6.3	2.2	0.011
Media de los puntajes DSR17 últimas dos semanas	7.6 (7.8) 0 a 39.1	7.0	8.2	0.044

\*Los subgrupos están definidos por un doble cambio en la Escala de Estado de Animo de Scott & White (S&W) entre las primeras dos semanas y las segundas dos semanas del último ciclo del 21/7 o en un promedio de incremento diario de más de 0.2 unidades en una escala diaria de 0 a 10 para sujetos con un puntaje 0.0 durante las primeras dos semanas.

<sup>A</sup>La comparación de los subgrupos se realizó por proporciones, mediante la prueba para proporciones de chi cuadrado de Pearsons; la Escala de Estado de Animo de S&W y la escala de 17-item DSR con la prueba no paramétrica U de Mann-Whitney.

leas, dolor pélvico y estado de ánimo en una escala de 0-10, donde 0 es ausencia de síntomas y el puntaje aumenta a medida que se incrementan los síntomas.<sup>16</sup> El DSR17 contiene 17 ítem para los síntomas tanto físicos como emocionales asociados al SPM.<sup>17</sup> Los síntomas físicos incluidos en este instrumento son fatiga, coordinación escasa, cefaleas, dolor, sensación de hinchazón/aumento de peso, calambres y turgencia mamaria. Los diez síntomas emocionales son sensación de estar abrumada, sensación de desesperanza, ansiedad, irritabilidad, cambios de estado de ánimo, antojos alimenticios, reducción del interés en las actividades habituales, depresión, insomnio/somnolencia y dificultades en la concentración. Los efectos sobre el sangrado<sup>18</sup> y sobre el estado de ánimo<sup>19</sup> ya han sido publicados.

El estudio fue originalmente diseñado para recibir comprimidos activos durante 24 semanas consecutivas (más tres días adicionales ILH debido a sangrado intermenstrual, si estaba indicado en el protocolo). Durante la prolongación del estudio las participantes pudieron completar 28 semanas adicionales de AO continuos. La tasa de cumplimientos del estudio original fue alta: 114 mujeres ingresaron en la investigación, de las cuales 111 completaron la fase 21/7 y 102 completaron los requerimientos de la fase extendida.<sup>19</sup> Para ingresar al estudio, las mujeres no debían presentar contraindicaciones para continuar con

**Tabla 2.** Comparación de los valores en la gravedad del estado de ánimo en dos etapas del estudio, para intervalos de 28 días en 80 en sujetos que completaron 364 días del régimen de AO extendido.<sup>20</sup>

Intervalo	Estado de ánimo (DE)
21/7 ciclo	34.6 (4.4)
1° intervalo de 28 días	28.3 (4.7)*
2° intervalo de 28 días	26.0 (5.2)**
3° intervalo de 28 días	23.9 (4.7)**
4° intervalo de 28 días	25.2 (5.0)**
5° intervalo de 28 días	21.3 (4.7)**
6° intervalo de 28 días	19.6 (4.5)**
7° intervalo de 28 días	22.3 (4.6)**
8° intervalo de 28 días	20.2 (4.5)**
9° intervalo de 28 días	21.0 (4.3)**
10° intervalo de 28 días	21.5 (4.4)**
11° intervalo de 28 días	23.4 (4.6)**
12° intervalo de 28 días	21.5 (4.4)**
13° intervalo de 28 días	20.9 (4.4)**
Media de los intervalos 2 a 7	19.2 (S.E. 3.2)
Media de los intervalos 8 a 13	18.2 (S.E. 3.0)
Valor de p <sup>3</sup>	0.51

Estado de ánimo de 0 a 280; diferencia entre valores (\*p ≤ .05; \*\* p ≤ .01).

<sup>3</sup>Análisis de varianza de la comparación de los intervalos iniciales con los intervalos finales mediante la prueba post hoc de Duncan.

los AO. Las participantes habían tomado AO durante al menos dos ciclos, pero muchas por períodos más prolongados. La intención era que las participantes representaran el mundo real con edades entre 18 y 48 años e índices de masa corporal entre 17.2 y 37.4 kg/m<sup>2</sup>. Aunque las mujeres que tomaban AO derivados de la 19-nortestosterona (noretindrona, levonorgestrel, desogestrel, norgestimato) mostraron una reducción en los síntomas ( $p < 0.0002$ ) cuando cambiaron a DRSP/EE, los puntajes de los 17 síntomas se mantuvieron muy elevados de acuerdo con el DSR17 durante los días 23-27 del ILH.

Para el análisis estadístico, las participantes fueron divididas en dos grupos sobre la base de la variación entre las primeras dos semanas y las dos semanas subsiguientes del último ciclo 21/7 de AO (días 1-14 *versus* días 22-28 y los 7 días del ILH).<sup>19</sup> Las mujeres que habían presentado un 100% de aumento en el promedio del puntaje del estado de ánimo en las primeras dos semanas con respecto a las dos semanas restantes fueron clasificadas como de alta variabilidad cíclica (AVC), las mujeres restantes fueron incorporadas al grupo de baja variabilidad cíclica (BVC). No todas las mujeres habían percibido síntomas relacionados con el estado de ánimo al ingreso del estudio, por lo que no es sorprendente que se haya encontrado una diferencia en la variabilidad. Los puntajes medios de la DSR17 y de la Scott & White Daily Diary para todo el grupo y entre los grupos BVC y AVC se muestran en la Tabla 1. Esta información deriva de un trabajo publicado previamente.<sup>19</sup>

Durante la transición de los ciclos 21/7 con DRSP/EE al régimen extendido de 168 días con DRSP/EE aumentó el puntaje de los síntomas en la tercera semana en ambos grupos mientras se mantenía el esquema 21/7. Las mujeres del grupo AVC tuvieron un puntaje significativamente superior ( $p = 0.016$ ) en los síntomas durante el ILH ( $10.4 \pm 0.4$  vs.  $9.0 \pm 0.4$ , media  $\pm$  error estándar [EE]) que las del grupo BVC.<sup>19</sup> Durante la fase de extensión, el grupo AVC tuvo un puntaje menor en los síntomas ( $p < 0.0001$ ) en comparación con el grupo BVC ( $3.2 \pm 0.1$  vs.  $4.9 \pm 0.1$ ). Ambos grupos mostraron un incremento similar en los síntomas durante la tercera semana del régimen extendido, con un pico de  $6.4 \pm 0.9$  en el día 19 para el grupo AVC, en comparación con el pico de  $7.0 \pm 1.0$  en el día 20 en el grupo BVC. Los dos grupos disminuyeron en igual medida ( $p = 0.33$ ) durante la cuarta semana de AO continuos (en lugar del período normal de 7 días de ILH) a  $4.6 \pm 0.4$  para el grupo AVC y  $5.2 \pm 0.3$  para el BVC.

Se observó una diferencia entre el régimen 21/7 y el esquema continuo al comienzo del primer período de 28 días del régimen extendido.<sup>19</sup> Al considerar el total de las participantes en el análisis ( $n = 102$ ), la mediana del puntaje de estado de ánimo fue 0.93 en el grupo 21/7 y 0.46 para el primer intervalo, a los 28 días en el ciclo extendido. El DSR17 mostró similares características, en la misma comparación, con una mediana de 3.8 y de 2.2, respectivamente. Ambas comparaciones fueron estadísticamente significativas ( $p < 0.00001$ ). La mejoría en los síntomas continuó durante todos los intervalos de 28 días, con el sexto intervalo que presenta una mediana en el puntaje de estado de ánimo de 0.17 y un puntaje de 1.2 en el DSR17. Tanto el quinto como el sexto intervalo presentaban diferencias significativas con respecto a los primeros ( $p < 0.003$ ). Este análisis encontró que la eliminación del ILH de siete días mediante el cambio al régimen de 168 días con DRSP/EE produjo una reducción estadísticamente significativa en los síntomas de características premenstruales ( $p < 0.001$ ). El grupo AVC mostró un mayor mejoría en los síntomas en comparación con el grupo BVC

durante el régimen extendido de 168 días ( $p < 0.0001$ ). Una explicación que brindaron los investigadores es que esto podría deberse a la existencia de diferentes subgrupos dentro las mujeres con BVC, como variación cíclica pero menor que el 100% de incremento requerido, ausencia de variación cíclica y bajos puntajes a lo largo de todo el ciclo, o bien falta de variación cíclica pero altos puntajes a durante todo el ciclo.

El DSR17 requiere la puntuación diaria de los 17 ítem, que incluyen los síntomas físicos además de los diversos síntomas relacionados con el estado de ánimo. El DSR17 fue utilizado durante la fase inicial del estudio, para la segunda fase fue desechado y se continuó exclusivamente con la Scott & White Daily Diary. La información sobre las 80 participantes que completaron la totalidad de las 52 semanas del estudio ya ha sido publicada.<sup>20</sup> Se observó una mejoría temprana en los puntajes de estado de ánimo en el primer intervalo del estudio, que se mantuvo durante la segunda fase de la investigación (Tabla 2). El puntaje promedio del estado de ánimo para los intervalos 2 a 7 fue 19.2 (3.2 EE) comparado con 18.2 (3.0 EE), pero no resultó significativo ( $p = 0.51$ ).

Un régimen extendido es bien aceptado por muchas mujeres, y en este estudio 86 ingresaron para completar las 28 semanas restantes, 80 de ellas completaron esta fase.<sup>20</sup> No todas las mujeres resultaron elegibles para la segunda etapa debido a inconvenientes con el cumplimiento, el deseo de embarazo, la mudanza a otras zonas y los eventos adversos (tromboflebitis superficial en un brazo, aumento de peso y de la presión arterial en una mujer que había perdido algo más de 13,5 kg antes de ingresar al estudio). No se produjeron embarazos durante la investigación. La aceptación de los AO, luego de seis meses de la finalización del estudio se mantuvo alta, 66 (83% de las 80 que completaron el estudio) mujeres aún utilizaban AO y (75%) continuaban usando el programa extendido.

Una de las principales razones para que las mujeres interrumpieran los AO extendidos fue la presencia de metrorragia intermenstrual o de oligometrorragia (MI/OM). Como parte del estudio las mujeres que tuvieran MI/OM durante siete días o más eran divididas al azar en dos grupos, uno continuaba el régimen extendido y el otro interrumpía el tratamiento con AO para luego recomenzar.<sup>18</sup> Si las mujeres continuaban sangrando por lo menos durante siete días, podían interrumpir el tratamiento durante tres días. El sangrado fue analizado en seis intervalos de 28 días y en el último intervalo 21/7. Los días de MI/OM fueron  $2.0 \pm 0.3$  (media  $\pm$  EE) para el primer intervalo. Aumentó a  $4.3 \pm 0.6$  en el segundo intervalo. El cuarto intervalo fue de  $5.5 \pm 0.6$  días para luego decrecer a  $3.7 \pm 0.6$  y  $3.3 \pm 0.6$  para el quinto y sexto intervalo, respectivamente. El puntaje promedio diario para el ciclo AO 21/7 fue de  $0.39 \pm 0.02$ , más alto que el del sexto ciclo ( $0.16 \pm 0.03$ ). En la primera fase del estudio, interrumpir los AO durante tres días dio mejor resultado para resolver el sangrado que su continuación. El ILH abreviado condujo a una resolución más rápida del sangrado, a pesar de que éste, inicialmente, era más importante. El 57% (17 de 30) de las mujeres distribuidas aleatoriamente para continuar con los AO utilizaron el ILH de tres días.

Afortunadamente, a medida que avanzaba el estudio, los episodios de MI/OM decrecieron. En la evaluación del estudio a un año completo, de las 80 mujeres que completaron la segunda fase, 45 (56%) informaron 87 eventos de MI/OM.<sup>20</sup> La mayoría de las mujeres (20) sólo presentaron un episodio o dos (15 participantes) aleatoriamente. Las 10 mujeres restantes tuvieron entre 3 y 6

eventos durante la investigación. Se evaluaron 13 intervalos de 28 días para analizar el sangrado en el régimen de AO extendido, y se comparó el porcentaje de los que no presentaron ningún MI/OM para cada uno de los intervalos en las 80 mujeres. Hubo una asociación directa significativa ( $p = 0.029$ ) del porcentaje sin MI/OM y la duración del estudio. Durante la investigación de un año hubo cero fracasos (0%) en el grupo de ILH de 3 días y 15 (60%) en el grupo de continuación de 7 días. Como se esperaba, la MI/OM fue más frecuente durante el régimen extendido: el promedio para los 13 intervalos fue del 76.4% sin metrorragia, comparado con el 8.8% de mujeres con metrorragia durante el ciclo estándar 21/7.

Prescribir anticonceptivos orales en régimen extendido puede ser un tratamiento efectivo para mujeres que presentan sintomatología premenstrual, incluidos los cambios de estado de ánimo. Esto también podría ser útil para aquellas mujeres que toman AO con el esquema estándar 21/7, dado que la prescripción no agrega ninguna mediación. Si los síntomas predominantes están relacionados con el estado de ánimo, para muchas mujeres este esquema podría ser preferible antes que utilizar fármacos psicoactivos como los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina. La mayoría de las mujeres aprecia la eliminación del sangrado mensual. Si bien puede producirse MI/OM, de acuerdo con la experiencia clínica esta situación resulta aceptable para la mayoría de las mujeres. Algunas mujeres pueden haber estado usando AO, pero los interrumpieron debido a que no requerían más la anticoncepción. El uso de los AO se ha expandido a nivel clínico en la medida en que las mujeres los usan para el tratamiento de los problemas relacionados con la menstruación y el control del ciclo menstrual.

Mientras que en esta investigación se utilizó el régimen DRSP/EE debido a los beneficios sobre el estado de ánimo observados con la DRSP, también puede resultar efectivo usar otros AO disponibles comercialmente con progestágenos diferentes. Si bien no ha sido investigado, el no permitir a los ovarios los 7 días de ILH y la respuesta parcial subsiguiente a las hormonas foliculoestimulante y luteinizante pueden ser el factor más importante para la mejora en la sintomatología, incluso más que el progestágeno específico que se utilice.

Cuando se implementa este tratamiento en la práctica clínica, una de las preguntas más frecuentes de las mujeres es si el régimen extendido es seguro. Las investigaciones que han evaluado los regímenes extendidos que se

encuentran en el mercado y que han analizado la seguridad para el endometrio no identificaron problemas.<sup>21</sup> Las mujeres habitualmente no comprenden que el sangrado cíclico de los AO 21/7 es una hemorragia inducida artificialmente por la supresión hormonal. Es muy importante brindar información antes del inicio del régimen extendido. De esa manera, comprenderán que la MI/OM es muy frecuente y no es riesgosa. Explicarles que la MI/OM mejora dentro de los primeros meses porque se reduce su duración y porque se incrementan los lapsos entre los episodios puede ayudar a las mujeres a superar ese período si fuera problemático. Las mujeres que no pueden extender sus comprimidos activos por lo menos durante varias semanas pueden tener algún problema subyacente, como pólipos o leiomiomas.

El hecho de que en los Estados Unidos las aprobaciones más recientes de drogas AO sean de regímenes extendidos, ILH abreviados y un régimen continuo puede ser de ayuda. El uso extendido de AO monofásicos ha comenzado a ser frecuente en la práctica clínica. Una investigación realizada en 2004 en EE.UU. entre profesionales de la salud que prescriben con frecuencia anticonceptivos encontró que el 84.7% pensaba que se debería ofrecer de manera rutinaria los AO de régimen extendido.<sup>22</sup> En los cuatro años siguientes los AO de régimen extendido se convirtieron en una práctica clínica común. A pesar de que los AO de régimen extendido se encuentran disponibles en el mercado, tienen un costo que los transforma en prohibitivos para muchas mujeres que podrían beneficiarse con su uso. Con instrucciones sobre qué hacer con la MI/OM (saltar 3 o 4 días antes de recomenzar con los comprimidos activos) las mujeres pueden comenzar con los AO en envases para el régimen de 21/7, y omitir los 7 placebos. Las mujeres necesitan ser instruidas para que reetiqueten sus envases, luego de un ILH sin utilizar comprimidos. Esta investigación muestra beneficios en muchas mujeres con síntomas físicos y en el estado de ánimo relacionados con la menstruación. Este estudio también ha cambiado el rumbo de las actuales investigaciones en AO, alejándolas de los regímenes 21/7 tradicionales. Mientras que el diagnóstico de SPM y SDPM debería basarse en una evaluación prospectiva diaria de los síntomas, muchas mujeres piensan que padecen síntomas relacionados con la menstruación, sin una prueba prospectiva. Con la eliminación del ILH habitual de 7 días, muchas mujeres sienten que sus síntomas se alivian, o incluso son eliminados, y que su calidad de vida ha mejorado.

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

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

#### Bibliografía

1. Sulak PJ, Scow RD, Preece C, Riggs MW, Kuehl TJ. Hormone withdrawal symptoms in oral contraceptive users. *Obstet Gynecol* 95:261-6, 2000.
2. Bäckström T, Hansson-Malmström Y, Lindhe BA, Cavalli-Björkman B, Nordenström S. Oral contraceptives in premenstrual syndrome: a randomized comparison of triphasic and monophasic preparations. *Contraception* 46:253-68, 1992.
3. Spona J, Elstein M, Feichtinger W, et al. Shorter pill-free interval in combined oral contraceptives

- decreases follicular development. *Contraception* 54:71-7, 1996.
4. Sullivan H, Furniss H, Spona J, Elstein M. Effect of 21-day and 24-day oral contraceptive regimens containing gestodene (60 microg) and ethinyl estradiol (15 microg) on ovarian activity. *Fertil Steril* 72:115-20, 1999.
5. Killick SR, Fitzgerald C, Davis A. Ovarian activity in women taking an oral contraceptive containing 20 microg ethinyl estradiol and 150 microg desogestrel: effects of low estrogen doses during the hormone-

- free interval. *Am J Obstet Gynecol* 179:S18-24, 1998.
6. Schlaff WD, Lynch AM, Huges HD, Cedars MI, Smith DL. Manipulation of the pill-free interval in oral contraceptive pill users: the effects on follicular suppression. *Am J Obstet Gynecol* 190:943-51, 2004.
7. Willis SA, Kuehl TJ, Spiekerman AM, Sulak PJ. Greater inhibition of the pituitary—ovarian axis in oral contraceptive regimens with a shortened hormone-free interval. *Contraception* 74:100-3, 2006.

# Describen la utilidad de la endoscopia virtual para diagnosticar enfermedades del tracto urinario superior

## *Virtual endoscopy in the diagnosis of upper urinary tract pathologies*



**José Ignacio Juan Escudero**, Columnista Experto de SIIIC. Licenciado en Medicina, Consorcio Hospital General Universitario de Valencia, Valencia, España

**Luis García Ferrer**, Licenciado en Medicina, Consorcio Hospital General Universitario de Valencia, Valencia, España

**Pedro Navalón Verdejo**, Doctor en Medicina, Consorcio Hospital General Universitario de Valencia, Valencia, España

**Milagros Fabuel Deltoro**, Licenciado en Medicina, Consorcio Hospital General Universitario de Valencia, Valencia, España

**Emilio Marqués Vidal**, Licenciado en Medicina, Consorcio Hospital General Universitario de Valencia, Valencia, España

### Abstract

*Introduction: Upper urinary tract pathology is often a diagnostic challenge for the urologist. We have witnessed rapid development of new computed tomography hardware and software that has led to technical improvements, as set out in this report. Materials and methods: We included 57 computed tomography urographies (Uro-CT) done between January 2005 and August 2007 in our hospital. Patients included were suspected to suffer upper urinary tract pathology. We collected indications, the results of this test and compared their internal validity values with those of the conventional radiological explorations. Results: We made 57 explorations in 56 patients with a mean age of 56 years (range 38-84). The results were: 21 lithiases, 8 urothelial neoplasms, 2 pelvic neoplasms, 3 ureteral neoplasms and 3 vesical neoplasms. We diagnosed hydronephrosis of uncertain etiology in all patients suffering from it (6 patients). We also found 2 lithiases in patients with urinary diversions and 5 benign stenoses. Lastly, we found different congenital malformations. Internal validity values were higher than those from conventional radiological explorations. Conclusions: Uro-CT is a cost-effective exploration, available in almost every medical centre. It allows an improvement in the detection rate of upper urinary tract pathologies.*

**Key words:** computed tomography, upper urinary tract, diagnosis, urography, radiology



Artículo completo en inglés (*full text*), especialidades médicas relacionadas, producción bibliográfica y referencias profesionales de la autora.

### Introducción

Los pacientes con enfermedades del tracto urinario superior (TUS) con frecuencia son sometidos a numerosas exploraciones antes de llegar a un diagnóstico etiológico de su cuadro clínico. Esto se traduce en un enorme gasto de recursos económicos, de tiempo y de personal, además de suponer una gran incomodidad para el paciente,

### Resumen

*Introducción:* La patología del tracto urinario superior supone un reto diagnóstico para el urólogo. La aparición de nuevo hardware y software de adquisición y procesamiento de imágenes de tomografía computarizada (TC) ha hecho posible el desarrollo de técnicas como la que presentamos en este estudio. *Material y métodos:* Entre enero de 2005 y agosto de 2007 hemos incluido 57 urografías por tomografía computarizada (Uro-TC) realizadas en nuestro centro a pacientes con enfermedades del tracto urinario superior. Recogemos las indicaciones, los diagnósticos y comparamos los valores de validez interna y externa de la prueba con los de otras exploraciones radiológicas. *Resultados:* Realizamos un total de 57 exploraciones a 56 pacientes con edades entre los 38 y los 84 años en las que diagnosticamos 21 litiasis, 8 neoformaciones uroteliales, 2 pélvicas, 3 ureterales y 3 vesicales. En 6 pacientes con ureterohidronefrosis de etiología incierta en otras exploraciones conseguimos dilucidar la causa de la obstrucción. Diagnosticamos 2 litiasis durante el seguimiento de pacientes portadores de derivaciones urinarias, así como 5 casos de estenosis benigna. En 11 pacientes se diagnosticaron diferentes malformaciones congénitas. Los valores de validez interna de la prueba fueron superiores a los de las pruebas de imagen usadas convencionalmente para el diagnóstico de trastornos del tracto urinario superior. *Conclusiones:* La Uro-TC es una prueba eficiente, que está al alcance de la mayoría de centros en los que se disponga de la tecnología necesaria. Permite en casos seleccionados optimizar recursos sanitarios y agilizar el diagnóstico de la enfermedad urológica.

**Palabras clave:** tomografía computarizada, tracto urinario superior, diagnóstico, urografía, radiología

tanto por las diferentes exploraciones a las que es sometido, como por la incertidumbre generada en el proceso diagnóstico. En este sentido, urólogos y radiólogos han aunar fuerzas para desarrollar una técnica para el diagnóstico de este tramo del tracto urinario, procurando que se trate de una prueba única, que evite la realización de posteriores exploraciones y garantice una adecuada precisión diagnóstica.

Desde que Hounsfield y Ambrose publicaran sus primeros resultados en el uso de la tomografía computarizada en 1972, esta técnica ha evolucionado notablemente hasta la actualidad. De esta forma, se ha pasado del detector

Recepción: 22/4/2008 - Aprobación: 14/12/2008

Primera edición, www.sicisalud.com: 1/2/2009

Enviar correspondencia a: Joaquín Ulises Juan Escudero, Consorcio Hospital General Universitario de Valencia, 46005, Valencia, España  
chimjuan@hotmail.com

único a los tomógrafos multicorte, se ha desarrollado la técnica de adquisición helicoidal y se ha pasado de la obtención de cortes exclusivamente axiales a los cortes en prácticamente todos los planos espaciales.

La aparición de nuevos softwares de procesamiento de imágenes ha conseguido obtener reconstrucciones tridimensionales de toda la anatomía humana. En el caso de la urología, ha permitido obtener secuencias excretoras urográficas (Uro-TC) con proyecciones similares a las de la urografía intravenosa (UIV) clásica, para ser éstas procesadas posteriormente realizando navegaciones virtuales por el interior del tracto urinario contrastado.

En este trabajo presentamos nuestra experiencia en el uso de esta técnica en pacientes afectados por trastornos del tracto urinario superior. Comparamos su validez diagnóstica frente a la de la ecografía (US), la urografía intravenosa y la resonancia magnética (RM).

## Material y métodos

Realizamos un estudio retrospectivo en el que incluimos un total de 56 pacientes sometidos a esta exploración en el período comprendido entre enero de 2005 y agosto de 2007. Seleccionamos pacientes que dividimos en cuatro categorías diagnósticas: litiasis, hematuria, malformación congénita, estudio de derivaciones urinarias.

En la revisión sistemática se recogieron: historia clínica detallada incluyendo antecedentes personales, clínica que motivó la exploración, otras exploraciones radiológicas realizadas (US, UIV y RM), así como el diagnóstico definitivo y el patrón de referencia utilizado para llegar a él.

Las contraindicaciones de la exploración fueron: alergia al contraste yodado e insuficiencia renal moderada a grave (cifras de creatinina por encima de 2.5 mg/dl), si bien en pacientes con insuficiencia renal en diálisis se puede realizar la exploración planeándola antes de una sesión. Otras contraindicaciones fueron: la toma de metformina las doce horas previas a la exploración y el hipertiroidismo.

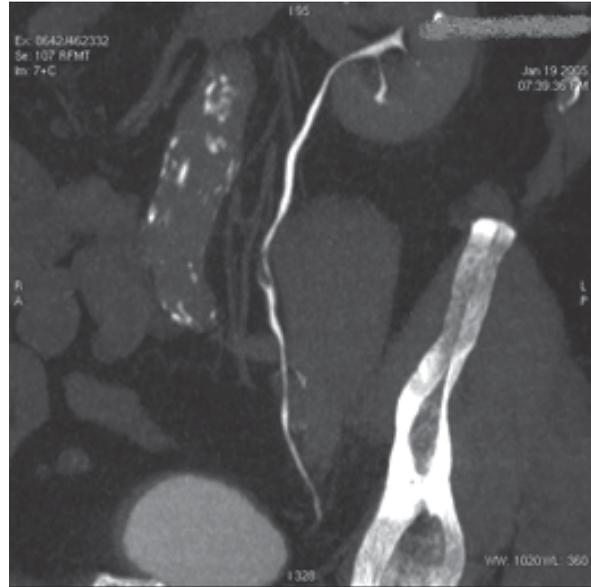
Para comparar las pruebas diagnósticas se calculó, haciendo uso de tablas de contingencia clásicas, los valores de validez interna y externa de las distintas exploraciones sin tener en cuenta la prevalencia de las enfermedades a estudiar. Todas las exploraciones fueron indicadas por un urólogo de nuestro servicio y fueron llevadas a cabo por un solo radiólogo.

La exploración consta de dos fases diferenciadas: la primera, de adquisición de imágenes, y la segunda, su correspondiente procesado. La fase de adquisición se lleva a cabo en tres tiempos. En primer lugar se realiza una adquisición en vacío, posteriormente se inyectan entre 80 y 100 mg de un contraste yodado no iónico, iopramida, a una velocidad de 2.5 ml/seg, para realizar inmediatamente después de la inyección una adquisición en fase vascular, que será arterial o venosa dependiendo de la patología de interés, y una última adquisición a partir de los tres minutos de la inyección, en la que se opacifica la vía urinaria (fase excretora) que proporciona imágenes urográficas.

La segunda parte de la exploración se realiza en la estación de trabajo, donde se procede a la reconstrucción tridimensional de las imágenes obtenidas, para posteriormente gracias al *software volume viewer plus* poder realizar la navegación tridimensional a lo largo de la vía urinaria superior.

## Resultados

Se analizaron en total 57 exploraciones de 56 pacientes, 26 varones y 30 mujeres. La edad media de los pa-



**Figura 1.** Imagen de la fase urográfica en la que se aprecia neoformación urotelial en el tercio medio del uréter izquierdo.

cientes fue de 56 años (rango 38-84). La clínica que motivó la indicación fue hematuria en 12 pacientes, obstrucción de la vía urinaria sin etiología evidenciable en la ecografía en 25 pacientes, seguimiento en paciente portador de derivación urinaria tipo Bricker en 10 pacientes y manifestaciones clínicas mixtas o sospecha de malformación de etiología incierta en otros nueve.

En total, se diagnosticaron 21 casos de litiasis. En 17 de estos pacientes se realizó también urografía, que resultó positiva en 16, en todos los casos la localización coincidió con la descrita por Uro-TC.

De los 12 casos en los que la prueba se realizó para el estudio de hematuria, se alcanzó el diagnóstico en todos; se hallaron 8 neoformaciones: 2 en pelvis renal, 3 ureterales y 3 vesicales (en una de éstas se puso de manifiesto por Uro-TC, neoformación sincrónica en uréter terminal). En todos los casos con sospecha por Uro-TC de neoformación de vías los pacientes fueron sometidos a intervención quirúrgica, en todos ellos se obtuvo confirmación anatomopatológica. En los restantes casos de hematuria, la causa confirmada fue traumatismo renal y quiste renal. En los dos últimos casos la exploración fue compatible con la normalidad, tratándose uno de ellos de un paciente monorroño y portador de una ureterostomía cutánea y catéter ureteral y en tratamiento con dicumarínicos, por lo que se atribuyó a esto la hematuria.

Se realizaron 6 exploraciones durante el estudio de ureterohidronefrosis no atribuible a patología tumoral o litiásica, en todas ellas se logró dilucidar la causa de la compresión extrínseca. En dos pacientes se atribuyó a tumor ginecológico en estadio avanzado y en otros dos a tumor del tracto digestivo (colon descendente y sigmoideo) y en los dos casos restantes se confirmó que la ectasia era secundaria a cruce vascular en la unión pieloureteral, confirmándose una de ellas en forma intraoperatoria.

En 10 casos el estudio fue realizado para el seguimiento de derivaciones urinarias tipo Bricker. Resultó normal en 5 casos, mostró estenosis de la anastomosis en 2 casos y litiasis a nivel de la anastomosis en otros 2; en un caso, por Uro-TC se informó recidiva a nivel de anastomosis ureteroileal, el estudio se repitió a las dos semanas



**Figura 2.** Imagen de vaso polar que comprime la unión pieloureteral provocando ectasia pielocalicial.

y en esa ocasión se diagnosticó fibrosis a nivel de la anastomosis. En este caso se realizó biopsia endoscópica de la unión ureteroileal, que confirmó este último diagnóstico.

En 11 estudios, realizados por diversos motivos, se encontraron distintas malformaciones, entre los cabe destacar el hallazgo de una litiasis en una duplicidad de la unión pielouretral y un divertículo calicial que cursaban con clínica de cólico nefrítico de repetición.

En el diagnóstico de lesiones tumorales a lo largo del estudio de hematuria asintomática, en nuestra serie y tomando como *gold standard* la anatomía patológica, la prueba ha mostrado una sensibilidad del 100% y una especificidad del 100%. El valor predictivo positivo (VPP) resultó del 100% y el valor predictivo negativo (VPN), del 100%. En todos los casos de sospecha de neoformación por hematuria se realizó UIV, sin que se hallaran defectos de repleción en tres de ellos, que sí fueron diagnosticados por Uro-TC. En dos de estos casos se realizó RM, una fue positiva y otra negativa, que a su vez resultó un falso negativo. Si tomamos como un falso positivo la exploración que planteó duda diagnóstica entre fibrosis y recidiva, la sensibilidad desciende hasta 88% y el VPN desciende igualmente hasta el 83%, la sensibilidad y el VPP permanecen en el 100%.

A la hora de diagnosticar litiasis tomando como *gold standard* tanto la UIV como la endoscopia y la confirmación de expulsión de la litiasis, la sensibilidad y especificidad de la prueba fueron del 100%. De las urografías realizadas en el estudio de cólico nefrítico, en una de ellas no hubo hallazgos patológicos, mientras que en otro paciente se encontró una litiasis por Uro-TC, a nivel de pelvis renal.

De las exploraciones realizadas en el seguimiento de las derivaciones urinarias, una de ellas fue informada como recidiva tumoral a nivel de la anastomosis, debido a una intensa captación de contraste no se pudo descartar que ésta se debiera a un proceso de fibrosis, por lo que se decidió repetir la exploración pasadas dos semanas, en esta ocasión el resultado fue negativo.

En ninguno de los casos se presentaron reacciones adversas a la administración de contraste y la tolerancia a la prueba fue buena en todos los pacientes. No encontramos variaciones significativas en los niveles de creatinina tras la realización de Uro-TC.

## Discusión

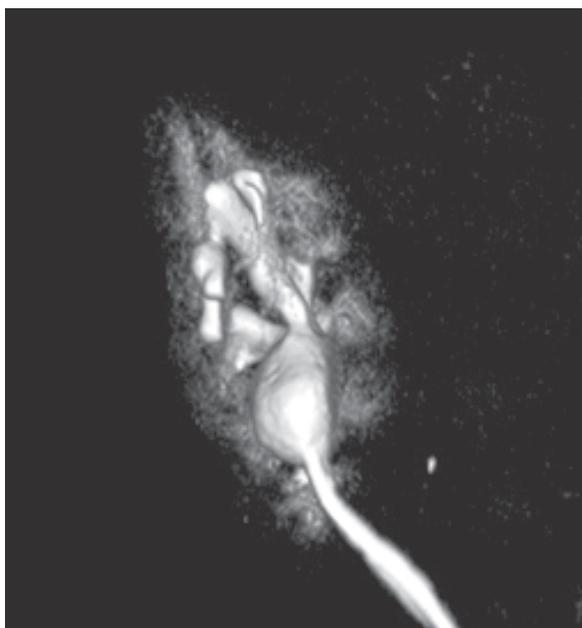
La TC ya forma parte de diferentes protocolos diagnósticos de enfermedad urológica, pero debido a su creciente desarrollo actualmente no existe consenso sobre en qué lugar del algoritmo diagnóstico ubicarlo.

Son varias las publicaciones que han descrito su utilidad en el diagnóstico de trastornos urológicos como litiasis, cruces vasculares a nivel de la unión pielouretral, anomalías congénitas, neoplasias primarias del tracto urinario, la valoración de las metástasis y la extensión por contigüidad de las neoplasias urinarias y la evaluación de las masas renales.<sup>1</sup>

Gran parte de los estudios coinciden en señalar la TC multicorte en vacío como primera prueba de imagen radiológica de elección en la evaluación del cólico nefrítico.<sup>2</sup> De hecho, en Estados Unidos es la primera prueba de imagen que se realiza ante la sospecha de esta patología; en ese país se la utiliza desde 1995, desde entonces su rendimiento ha mejorado ostensiblemente,<sup>3</sup> a pesar de ello no son muchos los centros en Europa que la tienen como primera prueba. Para esta enfermedad la sensibilidad de esta prueba varía entre 94% y 96%; la especificidad, entre 83% y 100%, y el VPP y el VPN varían entre 87%-100% y 93.5%-95%, respectivamente, según distintas publicaciones. La sensibilidad que ofrece la UIV desciende hasta aproximadamente el 70%, quedando demostrado que la TC es más sensible para el diagnóstico de litiasis, además de poder mostrar, al contrario que la UIV, las litiasis de ácido úrico y algunas causadas por antirretrovirales.<sup>4</sup>

Los resultados obtenidos con la TC simple se ven superados cuando añadimos la fase urográfica con contraste. Además se han realizado análisis que compararon la interpretación de la TC convencional para el diagnóstico de litiasis hecha por urólogos y radiólogos, sin que se encontraran diferencias significativas.<sup>5</sup> Otra ventaja de realizar TC multicorte en el estudio de trastornos obstructivos es que también nos ofrece la posibilidad de diagnosticar otras causas de obstrucción, como las que provocan compresión extrínseca.

La experiencia con resonancia magnética en urología parece indicar que esta técnica es efectiva para demostrar dilatación y el nivel de la obstrucción hasta en el 96%



**Figura 3.** Divertículo sintomático en el grupo calicial superior.

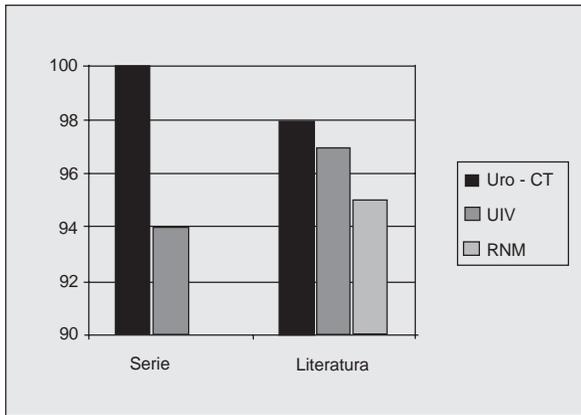


Figura 4. Sensibilidad en el diagnóstico de litiasis obtenida con nuestro estudio y comparada con la descrita en la literatura.

de los casos pero, a diferencia de la TC, la RM no sólo es incapaz de visualizar la mayoría de los cálculos en la clínica, si no que estudios *in vitro* han demostrado que es incapaz de identificar la composición de estos cálculos, si bien parece bastante útil a la hora de identificar líquido perirrenal y diferenciar la fase aguda de la crónica.

Asimismo, en otras publicaciones se han descrito protocolos de inclusión de Uro-TC en el algoritmo diagnóstico de la hematuria microscópica asintomática, resaltando la importancia que adquiere en la optimización de recursos la inclusión de esta prueba, sobre todo en el estudio de pacientes mayores de 40 años, en los que está considerada como primera prueba de imagen radiológica a realizar.<sup>6</sup> En la UIV, entre 50% y 75% de los tumores del TUS se presentan como defectos de repleción, cifra ampliamente superada en nuestra serie por Uro-TC, en el que la sensibilidad alcanzó el 100%. De esta forma, una neoformación que no protruyese en el interior de la luz pieloureteral (como sucede en el caso de CIS) no se visualizaría en la UIV, pero tampoco por Uro-TC.

La urografía ha mostrado en nuestro estudio una sensibilidad y especificidad de 62.5% y 100%, respectivamente, un VPP del 100% y un VPN del 57% para el diagnóstico de neoformación del TUS. Estos valores son ostensiblemente inferiores a los obtenidos con Uro-TC cuando ésta se realizó para el estudio de hematuria asintomática de posible origen en el TUS. En este sentido, la sensibilidad que alcanza la resonancia magnética para el diagnóstico de neoplasias del TUS alcanza el 88% cuando se trata de lesiones mayores de 6 mm, pero cae ostensiblemente cuando las lesiones son de menor tamaño.<sup>7</sup> La TC de 16 detectores diagnóstica lesiones de hasta 4 mm; el rendimiento puede mejorar con los nuevos aparatos de 64 detectores, de los que ya disponen algunos centros de nuestro país.

En nuestro estudio no sólo sirvió para el diagnóstico etiológico de la hematuria macroscópica asintomática, sino que podría haber evitado realizar la ecografía y la urografía, ya que en cualquier caso es necesario realizar la TC para el diagnóstico de extensión previo a la cirugía. Así, permite valorar con un solo estudio el estado del tumor primario y la invasión de órganos vecinos, así como su estado y la extensión a distancia.

Otra ventaja que nos ofrece la Uro-TC es la posibilidad de reconstrucción tridimensional y, tras esto, la opción de realizar navegación virtual a través del interior del tracto urinario. Esto no sustituiría en ningún caso la endoscopia clásica: ni la cistoscopia ni la ureterorenoscopia, pero puede ser una alternativa a éstas en

casos seleccionados, como pacientes con elevado riesgo anestésico o mala tolerancia a la prueba. Pensamos que en caso de sospecha de hematuria o patología de origen vesical, debido a la accesibilidad y relativa sencillez de la cistoscopia, la utilidad clínica del Uro-TC es cuanto menos cuestionable, mientras que cuando se trata de valorar el tracto urinario superior la eficiencia de esta prueba parece bastante elevada. La ureterorenoscopia alcanza una precisión diagnóstica de hasta el 86% para los tumores de pelvis renal y del 90% para los ureterales. Respecto de la TC ofrece la ventaja de diagnosticar el carcinoma *in situ*, y como contrapartida, el hecho de no ser siempre accesible la vía urinaria completa y tratarse, en ocasiones, de pacientes en los que esta exploración supondría un riesgo adicional, tanto anestésico como el propio derivado de la exploración, es decir la perforación ureteral con la consiguiente extravasación de células tumorales.

Otra de las aplicaciones que hemos dado a esta prueba es la de valorar la funcionalidad renal y el estado de la vía excretora en las derivaciones urinarias tipo Bricker. Por una parte, permite valorar las complicaciones posoperatorias, las recidivas del tumor primario, metástasis o la existencia de nuevos primarios y valorar la evolución de la dilatación del TUS tras la cirugía. Si bien para una correcta interpretación es necesario que el radiólogo esté familiarizado con los cambios anatómicos posquirúrgicos del tracto urinario.<sup>8</sup> En nuestra serie, una de las exploraciones planteó la posibilidad diagnóstica de recidiva tumoral a nivel de la anastomosis sin poder descartar fibrosis, por lo que nos vimos obligados a repetir la exploración después de realizar endoscopia y citología, en una segunda instancia resultó negativa y posteriormente se confirmó este diagnóstico por anatomopatología. El hecho de que el proceso inflamatorio alrededor de la anastomosis ureteroileal captara contraste de forma significativa planteó el diagnóstico diferencial con recidiva tumoral, pero una vez superada la fase aguda esta captación disminuyó ostensiblemente.

Entre 25% y 40% de los casos de hidronefrosis por obstrucción de la unión pieloureteral son secundarios a cruces vasculares y detectar la presencia de éstos es de gran importancia, ya que el éxito del tratamiento quirúrgico endoscópico aumenta en el 100% dependiendo de que la obstrucción se deba o no a cruces vasculares. La Uro-TC no sólo permite visualizar la obstrucción, sino que al realizar el estudio angiográfico permite identificar el trayecto vascular, lo cual resulta muy útil para planificar la cirugía.

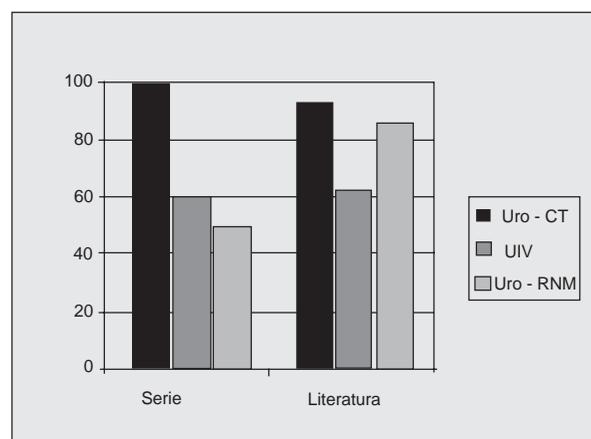


Figura 5. Resultados de la sensibilidad obtenida en el diagnóstico de neoformación con nuestro estudio y los encontrados en la revisión bibliográfica.

## Conclusiones

A pesar de que nuestra serie es pequeña y de que nuestro estudio no está exento de déficit metodológicos, la Uro-TC es, en nuestra opinión, una prueba eficiente, segura y cómoda para el paciente, que puede estar al alcance de la mayoría de los centros en

los que se disponga de la tecnología necesaria. Permite en casos seleccionados optimizar recursos sanitarios y agilizar el diagnóstico de la enfermedad urológica. Es previsible que en un futuro se constituya como la prueba de diagnóstico por imagen radiológica de elección para el estudio de hematuria asintomática.

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. Kim J K, Cho KS. Pictorial review: CT urography and virtual endoscopy: promising imaging modalities for urinary tract evaluation. Br J Radiol 76(903):199-209, 2003.  
2. Smith RC, Vega M, Mc Carthy S, Rosenfield AT, Diagnosis of acute flank pain: value of unenhanced helical CT. AJR 166:97-101, 1996.  
3. Kirpalani A, Khalili K, Lee S, Haider M. Renal colic: comparison of use and outcomes of unenhanced

helical CT for emergency investigation in 1998 and 2002. Radiology 236:554-558, 2005.

4. Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED. Campbell. Urology 8ª Edición Tomo 4.

5. Conolly S, Younis C, Meade W, Gallagher R. Can computed tomography in the protocol for renal colic be interpreted by urologists? BJU International 1332-1335, 2004.

6. Maher M, Kalra M, Rizzo S, Mueller P. Multidetector CT Urography in imaging of the urinary

tract in patients with hematuria. Korean Journal of radiology 5(1):1-10, 2004.

7. Bernhardt TM, Schmid H, Philipp C. Diagnostic potential of virtual cystoscopy of the bladder: MRI vs CT. Preliminary report. Eur Radiol 13(2):305-12, 2003.

8. Sudakoff G S, Guralnick M, Langstroer P. CT urography of urinary diversions with enhanced CT digital radiography: preliminary experience. Am J Roentgenol 184: 131-8, 2005.

# Comparan las distintas medidas de morbilidad en una misma población

## *Assessment of different morbidity measures*

Cristina Rius i Gibert, Columnista Experta de SIIC  
Técnico superior en epidemiología, Agencia de Salud Pública de Barcelona,  
Barcelona, España

Gloria Pérez, MD, MPH, PhD, Agencia de Salud Pública de Barcelona, Barcelona, España  
Anna Schiaffino, MPH, Instituto Catalán de Oncología, Barcelona, España  
Montse García, PhD, Instituto Catalán de Oncología, Barcelona, España  
Ricard Tresserras, MD, PhD, Generalitat de Catalunya, Barcelona, España  
Esteve Fernández, MD, PhD, Instituto Catalán de Oncología, Barcelona, España

Grupo COHESCA: Mara Bares, Departamento de Salud; Esteve Fernández, Unidad de  
Prevención y Control del Cáncer, Instituto Catalán de Oncología; Montse García, Uni-  
dad de Prevención y Control del Cáncer, Instituto Catalán de Oncología; Rosa Gispert,  
Departamento de Salud; José Miguel Martínez, Unidad de Investigación en Salud Ocu-  
pacional, Departamento de Ciencias Experimentales y Salud, Universitat Pompeu Fabra;  
Gloria Pérez, Agencia de Salud Pública de Barcelona; Cristina Rius, Agencia de Salud  
Pública de Barcelona; Anna Schiaffino, Unidad de Prevención y Control del Cáncer,  
Instituto Catalán de Oncología; Ricard Tresserras, Departamento de Salud,  
Barcelona, España

### Abstract

**Background:** To assess the risk of death according to different morbidity measures in a population-based cohort study in Catalonia (Spain). **Methods:** We analysed 6 641 persons aged 40-84 years (3 536 women and 3 105 men) that were followed-up during 5 years. Logistic regression models were fitted to compute the relative risks of death (RR and 95% confidence interval [CI]) according to multimorbidity and comorbidity. **Results:** Using the multimorbidity approach, we detected no increase in the risk of death according to the number of chronic diseases in both men and women. Using the comorbidity approach, we obtained an increase in the risk of death in those individuals suffering from stroke in both men (RR: 2.8; 95%CI: 1.5-5.2) and women (RR: 2.6; 95%CI: 1.3-5.2) For each additional disease the RR was 1.1 for men and 1.2 for women, and for each additional year of age was 1.1 for both sexes. **Conclusions:** The prevalence of chronic disorders could be expressed in different ways according to the objectives and design of the study. Morbidity information should be collected by population health surveys to provide more accurate risk adjustment.

**Key words:** cohort studies, multimorbidity, co-morbidity, mortality

 Especialidades médicas relacionadas, producción bibliográfica y referencias profesionales de la autora.

### Resumen

**Objetivo:** Estimar el riesgo de mortalidad utilizando dos de las medidas de morbilidad en una cohorte de la población de Cataluña (España). **Métodos:** Analizamos 6 641 individuos de 40 a 84 años de edad (3 536 mujeres y 3 105 hombres) seguidos durante 5 años. Ajustamos los modelos de regresión logística para calcular los riesgos relativos (RR) de mortalidad y sus intervalos de confianza del 95% (IC95%) según multimorbilidad y comorbilidad. **Resultados:** Según la multimorbilidad, no se detectó aumento alguno del riesgo de mortalidad según el número de trastornos crónicos ni en hombres ni en mujeres. Según la comorbilidad, se obtuvo un incremento del riesgo de morir en aquellos individuos con diagnóstico de embolia en hombres (RR: 2.8; IC95%: 1.5-5.2) y en mujeres (RR: 2.6; IC95%: 1.3-5.2). Por cada enfermedad adicional, el RR fue 1.1 en los hombres y 1.2 en las mujeres y por cada año fue 1.1 en ambos sexos. **Conclusiones:** La presencia de trastornos crónicos puede ser expresada de formas distintas de acuerdo con los objetivos y el diseño del estudio. La información de morbilidad debe obtenerse de las encuestas poblacionales de salud para conseguir una mejor estimación del riesgo.

**Palabras clave:** estudio de cohorte, multimorbilidad, comorbilidad, mortalidad

### Introducción

En las sociedades llamadas desarrolladas, la presencia de un número cada vez mayor de personas con edades por encima de los 64 años ha determinado un aumento del número de enfermedades crónicas. En España, al igual que en otros países occidentales, el grupo de gente mayor de 64 años ha aumentado desde el 11.2% en 1981 hasta el 17.1% en 2001.<sup>1</sup> Los trastornos crónicos se comportan de manera diferente según la edad de los individuos en el sentido en que se manifiesta más de un problema de sa-

lud coexistente en las personas más mayores, mientras que en individuos de mediana edad se presenta con frecuencia sólo uno. La importancia de los trastornos crónicos de salud no sólo radica en su elevada prevalencia sino también en un aumento del gasto sanitario, tanto en términos económicos y sociales como de la demanda de servicios de salud.<sup>2</sup>

Existen distintas razones para valorar la presencia de múltiples trastornos crónicos en la misma persona. Primero, con el objetivo de controlar un posible efecto de confusión y de detectar una posible modificación del efecto. En segundo lugar, como medida resumen para mejorar la eficiencia estadística de un estudio. Por último, por el papel clave de la morbilidad como predictor de la mortalidad así como de otras variables de resultado.<sup>3</sup> Desde la introducción del término comorbilidad, la investigación realizada en este ámbito se ha centrado en sus causas o en sus consecuencias, pero no la ha considerado como variable de interés principal. Así, la presencia de múltiples trastornos crónicos en la misma persona puede ser medida de

Recepción: 17/6/2008 - Aprobación: 8/2/2009  
Primera edición, [www.siic.salud.com](http://www.siic.salud.com): 1/4/2009

Enviar correspondencia a: Cristina Rius i Gibert, Agencia de Salud Pública de Barcelona, 08023, Barcelona, España  
32284mrg@comb.es

Patrocinio: Este estudio fue financiado parcialmente por el Fondo de Investigación Sanitaria (FIS 98/0053-01) del Ministerio de Salud de España.

El trabajo fue parte de la tesis doctoral de Cristina Rius (Programa de Salud Pública Investigación Biomédica de la Universidad Autónoma de Barcelona).

distintas formas teniendo todas ellas un efecto distinto en la estimación del riesgo de mortalidad.<sup>4,5</sup>

Una de las formas más sencillas de medir los trastornos crónicos es la multimorbilidad, entendida como la presencia simultánea de varios trastornos crónicos en la misma persona sin tener en cuenta ni un orden jerárquico entre ellos ni su gravedad. En este caso no existe una relación clara con el riesgo de mortalidad.<sup>6</sup>

Otra de las medidas de los trastornos crónicos es la comorbilidad definida como la coexistencia de enfermedades crónicas en individuos con una enfermedad considerada índice. Por ejemplo, la presencia de hipertensión en un individuo con diagnóstico previo de embolia. El efecto de determinadas combinaciones de trastornos sobre el riesgo de morir puede considerarse aditivo o multiplicativo. Por esta razón, la investigación en esta área se centra en la identificación de trastornos crónicos que son particularmente relevantes para una enfermedad índice determinada.

Finalmente, los índices de comorbilidad resumen el número de trastornos crónicos presentes en un solo individuo junto con su gravedad, además de otras variables que también influyen como la edad. Uno de los más ampliamente utilizados es el índice de comorbilidad propuesto por Charlson y col. en 1987, los cuales desarrollaron y validaron un índice ponderado con el objetivo de predecir la mortalidad al primer año de una cohorte de enfermos hospitalizados.<sup>7</sup> En una investigación previa,<sup>8</sup> nuestro grupo propuso una adaptación del índice de Charlson demostrando diferencias en la mortalidad en relación con sus distintas categorías.

Aunque las distintas medidas de morbilidad han sido estudiadas en profundidad en poblaciones con enfermedades determinadas, pocos de ellos comparan las distintas medidas en una misma población.<sup>9,10</sup>

Por ello, el objetivo del estudio fue estimar los riesgos relativos (RR) de mortalidad utilizando dos de las medidas de la morbilidad en una cohorte de la población de Cataluña (España).

## Métodos

### Muestra y diseño del estudio

La Encuesta de Salud de Cataluña (ESCA) de 1994 fue un estudio transversal realizado de una muestra representativa de la población no hospitalizada de Cataluña (nordeste de España).<sup>11,12</sup> Se seleccionó a 15 000 individuos a partir de un muestreo aleatorio polietápico. La encuesta incluyó información socio-demográfica así como sobre trastornos crónicos, estilos de vida, estado de salud autopercebido, uso de servicios de salud, prácticas preventivas, discapacidades y salud mental y no fue actualizada posteriormente. Para establecer el seguimiento se obtuvo el estado vital a través de una conexión de registros con el Registro de Mortalidad de Cataluña desde 1994 hasta 1998. El inicio de seguimiento fue la fecha de la entrevista y el final fue la fecha de muerte o censura (31 de diciembre de 1998).

De la muestra inicial se obtuvo seguimiento para 11 704 individuos. Para este estudio sólo fueron incluidos aquellos que tenían entre 40 y 84 años en el momento de realizar la encuesta, lo que dio un total de 6 641.

### Conexión de registros

La conexión de registros se llevó a cabo mediante un programa informático diseñado *ad hoc* que utilizaba una

aproximación determinista para obtener el estado vital de los individuos de la cohorte. Por este método, se consideraron como casos válidos aquellos en que las variables identificadoras (nombre y apellidos, año de nacimiento y lugar de residencia) coincidían en más de un 75%.<sup>13</sup>

El proceso de conexión así como el trabajo realizado fue aprobado por la Comisión de Manejo de Información Confidencial del Departamento de Sanidad y Seguridad Social y se respetó la privacidad y la confidencialidad.

### Variables de estudio

La encuesta incluyó información sobre la presencia de 16 trastornos crónicos autodeclarados: hipertensión, enfermedades del corazón, várices, artrosis, alergias, asma, bronquitis, diabetes, úlcera péptica, molestias urinarias, colesterol elevado, cataratas, alteraciones de la piel, estreñimiento, depresión y embolia.

Nuestra investigación consideró dos aproximaciones diferentes: la *Multimorbilidad*, que toma en cuenta en número de trastornos crónicos en un individuo, y la *Comorbilidad*, que toma en cuenta el número de trastornos crónicos en un individuo en que ya se ha diagnosticado una enfermedad índice. Para este estudio, consideramos la embolia como enfermedad índice.

El resto de las variables explicativas fueron el sexo, la clase social (agrupada en tres categorías basadas en la Clasificación Nacional de Ocupaciones):<sup>14</sup> clase I-II, clase III y clase IV, y las variables de los estilos de vida, los cuales se agruparon de la siguiente forma: el consumo de tabaco, en tres categorías según los criterios de la OMS<sup>15</sup> (fumador actual, ex fumador y no fumador), el consumo de alcohol, en cuatro categorías: abstemios y según los terciles de consumo por sexo (9.60 g/día y 20.80 g/día los hombres y 3.20 g/día y 10.97 g/día para las mujeres). La actividad física fue obtenida a partir de la información de la actividad física habitual y la del tiempo libre y quedó agrupada en dos categorías (activos y no activos). El estado de salud autopercebido fue obtenido directamente y agrupado en tres categorías: excelente y muy buena, buena, y regular y mala.

### Análisis estadístico

El presente análisis se realizó de acuerdo con las dos aproximaciones.

**Multimorbilidad.** Para el análisis descriptivo se obtuvo el valor de la sumatoria de los trastornos crónicos declarados con el objetivo de obtener la distribución individual de los trastornos crónicos. Además se calcularon las prevalencias crudas del número de trastornos crónicos como la proporción de individuos con un número determinado de trastornos dividido por el total de la población de estudio. La prevalencia generó una nueva variable que en el estudio se categorizó en seis grupos (presencia de 1, 2, 3, 4 y 5 o más trastornos crónicos).

Para estimar los RR de mortalidad y sus intervalos de confianza del 95% (IC 95%) se ajustaron modelos de regresión logística en cada categoría de prevalencia de trastornos crónicos.

**Comorbilidad.** Se seleccionó la embolia como enfermedad índice. Para el análisis descriptivo se obtuvo la distribución del número de trastornos crónicos presentes en cada individuo adicionalmente a la presencia de la enfermedad índice seleccionada. En segundo lugar, se calcularon las prevalencias crudas del número de trastornos crónicos presentes en los pacientes con diagnóstico de embolia como la proporción de individuos con un número

ro determinado de trastornos dividido por el total de individuos diagnosticados de embolia.

En tercer lugar, se ajustaron modelos de regresión logística con el objetivo de seleccionar aquellas enfermedades más relacionadas con la embolia. Las enfermedades seleccionadas fueron: hipertensión, enfermedad cardíaca, diabetes y depresión. Se codificó una nueva variable que representaba la presencia de "al menos una de las cuatro enfermedades seleccionadas".

Por último, se ajustaron modelos de regresión logística para estimar los RR de mortalidad y sus IC 95% de tener diagnóstico de embolia y "al menos una de las cuatro enfermedades seleccionadas".

Todo el análisis se realizó aplicando los pesos derivados del proceso de estratificación muestral.<sup>16</sup> Se ajustaron los modelos estratificando por sexo y ajustando por edad así como por variables demográficas, de estilos de vida y salud autopercibida.

El análisis se realizó con los paquetes estadísticos SPSS versión 11.0 y Stata (versión 9.0, Texas, College Station, 2005).

## Resultados

### Multimorbilidad

La distribución del número de trastornos crónicos autodeclarados fue diferente entre hombres y mujeres. Declararon no tener ningún trastorno crónico el 29% de los hombres, mientras que el 46% declararon 1 o 2 trastornos crónicos y el 25% declararon 3 o más trastornos

**Tabla 1.** Tasas crudas de prevalencia (%) de los trastornos crónicos. Multimorbilidad (40-84 años). Estudio COHESCA, 1994-1998.

Trastornos crónicos	Tasa cruda de prevalencia (%)	
	Hombres	Mujeres
Embolia	2.0	1.8
Hipertensión	21.1	29.1
Enfermedades cardíacas	9.3	9.4
Diabetes	7.5	8.2
Depresión	7.3	20.0
Várices	8.4	34.4
Artrosis	35.6	57.4
Alergia	8.6	16.7
Asma	5.0	4.7
Bronquitis	12.1	6.0
Úlcus péptico	10.2	6.5
Enfermedades urinarias	13.5	7.7
Colesterol elevado	14.5	17.0
Cataratas	6.0	8.9
Enfermedades de la piel	5.3	6.6
Estreñimiento	4.1	17.3

crónicos. Alrededor del 40% de las mujeres declararon 1 o 2 trastornos crónicos, 35.2% declararon 3 o 4 trastornos crónicos y sólo 17.2% no declararon ningún trastorno crónico.

**Tabla 2.** Riesgo relativo (RR) de morir e intervalo de confianza del 95% (IC95%) relacionado con el número de trastornos crónicos presentes en un individuo. Multimorbilidad. (40-84 años). Estudio COHESCA, 1994-1998.

Número de trastornos crónicos	Multimorbilidad	
	HombresRR (IC95%)	MujeresRR (IC95%)
Ningún trastorno crónico	1	1
1 trastorno crónico	0.8 (0.5-1.4)	0.2 (0.1-0.5)
2 trastornos crónicos	1.1 (0.7-1.8)	0.7 (0.3-1.3)
3 o 4 trastornos crónicos	1.1 (0.7-1.8)	0.5 (0.3-1.1)
5 o más trastornos crónicos	1.2 (0.7-2.2)	0.6 (0.3-1.2)

Además, la prevalencia cruda de padecer embolia fue de 2.0% en hombres y 1.8% en mujeres, de padecer hipertensión fue de 21.1% en hombres y 29.1% en mujeres, y 9.3% de hombres y 9.4% de mujeres padecían enfermedades del corazón (Tabla 1).

El RR de mortalidad en relación con el número de trastornos crónicos presentes en un individuo se muestra en la Tabla 2. Entre los hombres, el RR de mortalidad por padecer sólo 1 trastorno crónico en relación con la categoría de referencia fue 0.8 (IC95%: 0.5-1.4), en tanto que fue de 1.1 (IC95%: 0.7-1.8) para aquellos hombres con 2 trastornos crónicos y para aquellos con 3 o 4 trastornos crónicos, y de 1.2 (IC95%: 0.7-2.2) para aquellos que declararon 5 o más trastornos crónicos. Entre las mujeres, los RR de mortalidad para las mismas categorías de trastornos crónicos fueron: 0.2 (IC95%: 0.1-0.5), 0.7 (IC95%: 0.3-1.3), 0.5 (IC95%: 0.3-1.1) y 0.6 (IC95%: 0.3-1.2).

### Comorbilidad

El número y la distribución de trastornos crónicos cuando ya tenían un diagnóstico de embolia fueron también distintos en relación con el sexo. Entre los hombres, 24.5% declararon 1 o 2 trastornos crónicos, 46.8% informaron 3 o 4, 21.4% notificaron 5 o más y el 7% no declaró ningún trastorno crónico además de la embolia. Entre las mujeres, 11.1% declararon 1 o 2 trastornos crónicos, 39.0% comunicaron 3 o 4 trastornos crónicos, 28.0% señalaron 5 o más y sólo 1.9% no declararon trastorno crónico alguno además de la enfermedad índice.

La prevalencia cruda de hipertensión en los individuos con diagnóstico de embolia fue de 55.6% para los hombres y de 70.8% para las mujeres, mientras que para las enfermedades del corazón fue de 41.3% en los hombres y 55.4% en las mujeres (Tabla 3).

**Tabla 3.** Tasas crudas de prevalencia (%) de los trastornos crónicos. Comorbilidad (40-84 años). Estudio COHESCA, 1994-1998.

Trastornos crónicos	Tasa cruda de prevalencia (%)	
	Hombres	Mujeres
Embolia	*	*
Hipertensión	55.6	70.8
Enfermedades cardíacas	41.3	55.4
Diabetes	15.9	24.2
Depresión	22.2	39.4
Várices	12.7	55.4
Artrosis	41.3	75.8
Alergia	6.3	21.2
Asma	9.4	13.8
Bronquitis	23.8	16.9
Úlcus péptico	12.7	13.8
Enfermedades urinarias	28.6	20.0
Colesterol elevado	33.3	20.0
Cataratas	12.7	20.0
Enfermedades de la piel	11.1	16.9
Estreñimiento	6.3	23.1

Una vez seleccionadas las cuatro enfermedades más relacionadas con la embolia, obtuvimos una nueva variable que representaba la presencia de "al menos una de las cuatro enfermedades seleccionadas". El 64.9% de los hombres y el 52.7% de las mujeres no tenían ninguna de ellas, el 26.5% y el 31.1% tenían sólo una, el 7.1% y el 13.2% presentaban dos de las enfermedades seleccionadas y el 1.3% y el 2.8% tenían tres de ellas.

Sólo 4 hombres y 9 mujeres tenían las cuatro enfermedades seleccionadas.

Por último, el RR de mortalidad para los individuos que padecían embolia luego del ajuste por edad y por padecer "al menos una de las cuatro enfermedades seleccionadas" fue 2.8% (IC95%: 1.5-5.2) para los hombres y 2.6 (IC95%: 1.3-5.2) para las mujeres. Por cada enfermedad adicional el RR fue 1.1 para los hombres y 1.2 para las mujeres, y por cada año fue 1.1 para ambos sexos (Tabla 4).

**Tabla 4.** Riesgo relativo (RR) de morir e intervalo de confianza del 95% (IC95%) con relación a padecer embolia y "al menos una de las 4 enfermedades seleccionadas". Comorbilidad (40-84 años). Estudio COHESCA, 1994-1998.

	Comorbilidad	
	Hombres	Mujeres
	RR (95%CI)	RR (95%CI)
Embolia	2.8 (1.5-5.2)	2.61 (1.3-5.2)
"al menos una de las 4 enfermedades seleccionadas"	1.1 (0.9-1.3)	1.2 (1.0-1.4)
Edad	1.1 (1.08-1.12)	1.08 (1.06-1.10)

## Discusión

Hemos observado un distinto patrón de morbilidad en relación con el sexo: las mujeres están más afectadas por múltiples trastornos crónicos que los hombres. Además, también hemos observado diferencias en cuanto al riesgo de mortalidad según el número de trastornos crónicos bajo las dos aproximaciones. Bajo la aproximación de la multimorbilidad, no hemos detectado un aumento del riesgo de mortalidad según el número de trastornos crónicos, es decir que el aumento del número de trastornos crónicos no significa una mayor mortalidad. Sin embargo, hemos obtenido un incremento en el riesgo de mortalidad en aquellos individuos diagnosticados de embolia en ambos sexos, junto con el aumento del número de trastornos crónicos seleccionados y junto con un incremento de la edad.

Esto sería relevante a nivel de los cuidados individuales de los pacientes ya que éstos no deberían centrarse en una sola enfermedad sino también en la patología asociada. Este efecto podría ser particularmente importante en la gente mayor, en la que el riesgo de morir podría ser atribuido tanto a la edad como a la presencia de múltiples trastornos crónicos. Estamos de acuerdo con Van der Akker y col.<sup>6</sup> con relación a que la investigación en el área de la morbilidad también debería centrarse en los adultos jóvenes y en los de mediana edad, y no sólo en los adultos mayores. Por todas estas razones, es necesario incluir la presencia de los trastornos crónicos en los estudios de mortalidad (incluso cuando se consideran múltiples causas de muerte)<sup>17</sup> o al menos deberían tomarse en cuenta como potenciales factores de confusión cuando los trastornos crónicos no son el principal punto de interés.<sup>5</sup>

Bajo una aproximación de un índice de comorbilidad, el riesgo de morir aumenta junto con la puntuación del índice en los dos sexos, como observamos en una investigación previa.<sup>8</sup> Esto está en consonancia con distintos estudios que usaron el índice de comorbilidad de Charlson o diferentes adaptaciones de él, en distintas poblaciones, con distintas metodologías y con distintas variables de ajuste.<sup>2,7,18,19</sup> El uso de un índice implica diferentes ventajas, como una mejor eficiencia

del análisis, un mejor proceso de selección de las variables o un instrumento de más fácil comparación con otros estudios existentes.<sup>7,18</sup>

En relación con la decisión de elegir la embolia como enfermedad índice, es necesario remarcar que aunque no es un trastorno crónico muy prevalente en nuestro ámbito, es la patología con un mayor riesgo de mortalidad y nuestra cohorte tiene un período de seguimiento suficientemente corto como para sólo detectar aquella mortalidad relacionada con enfermedades graves como la embolia. Además, es de esperar que la presencia de trastornos crónicos sea frecuente en los pacientes con embolia ya sea por la edad de la población de estudio o porque las enfermedades de la encuesta de salud estén relacionadas con la embolia. Nuestros resultados confirman los encontrados por de Groot y col.,<sup>3</sup> en el sentido de que las dos aproximaciones pueden utilizarse según si el objetivo se basa o no en un enfermedad índice determinada.

La elección de una de estas tres medidas como un indicador útil de la presencia de trastornos crónicos en el mismo individuo es una importante decisión que dependerá de diferentes aspectos, como son los objetivos planteados en cada estudio así como el diseño del estudio en sí mismo. Si el interés básicamente reside en medir el impacto de distintas condiciones crónicas sobre la salud de manera global o la investigación se lleva a cabo en un estudio de base poblacional, una medida de multimorbilidad puede ser de más fácil obtención. En cambio, centrarse en una medida como la comorbilidad proporcionará una información más precisa si el objetivo principal es la valoración del impacto de varios trastornos crónicos sobre individuos ya diagnosticados de una determinada enfermedad o el estudio se lleva a cabo en una población hospitalaria o en una población con una enfermedad determinada.<sup>6</sup> Por último, la construcción de un índice de comorbilidad que resuma el número y la gravedad de los trastornos crónicos presentes en un determinado individuo podría ser la mejor opción cuando el principal resultado fuera la mortalidad (y la morbilidad se considere un potencial de confusión) y el estudio obtuviese información de un gran número de enfermedades a través de entrevistas o revisión de historias clínicas<sup>5</sup> Tal como sugieren Perkins y col., existen pequeñas variaciones en la capacidad de estas medidas para predecir la mortalidad y otras variables de resultado.<sup>9</sup>

Es necesario tener en cuenta algunas limitaciones. En primer lugar, la información de las encuestas de salud es autodeclarada y por tanto hay que considerar la posibilidad de cierto grado de subestimación.<sup>20</sup> Segundo, el número de trastornos crónicos investigados en las encuestas de salud está limitado por la longitud del cuestionario. En tercer lugar, variables como la salud autopercibida y los estilos de vida se asumen como estables a lo largo del período de seguimiento.<sup>20</sup> Finalmente, los resultados presentados sólo son representativos de la población catalana no institucionalizada de 40 a 84 años, que es parte de la población con mayor número de trastornos crónicos.

En conclusión, la presencia de trastornos crónicos en la misma persona puede manejarse de múltiples formas como se ha mostrado en numerosos estudios. La morbilidad puede medirse como multimorbilidad, comorbilidad o como un índice de morbilidad y debería ser el investigador quien seleccione la mejor opción

de acuerdo con los objetivos y el diseño del estudio. Nuestro estudio ha mostrado que la información de la morbilidad obtenida a través de encuesta de sa-

lud puede proporcionar un mejor ajuste del riesgo para la posterior elaboración de programas preventivos.

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. Arroyo Pérez A. Tendencias demográficas durante el siglo XX en España. INE. Disponible en: [www.ine.es/prodyser/pubweb/tend\\_demo\\_s20/tend\\_demo20.htm](http://www.ine.es/prodyser/pubweb/tend_demo_s20/tend_demo20.htm).
2. Cornoni-Huntley JC, Foley DJ, Guralnik JM. Comorbidity analysis: a strategy for understanding mortality, disability and use of health care facilities of older people. *Int J Epidemiol* 20:58-117, 1991.
3. De Groot V, Beckerman H, Lankhorst GJ, Bouter LM. How to measure comorbidity: a critical review of available methods. *J Clin Epidemiol* 56:221-29, 2003.
4. Guralnik JM. Assessing the impact of comorbidity in older population. *Ann Epidemiol* 6:376-380, 1996.
5. Gijsen R, Hoeymans N, Schellevis FG, Ruwaard D, Satariano WA, Van den Boos, G. Causes and consequences of comorbidity: a review. *J Clin Epidemiol* 54:661-674, 2001.
6. Van den Akker M, Buntinx F, Roos S, Knottnerus JA. Problems in determining occurrence rates of multimorbidity. *J Clin Epidemiol* 54:675-679, 2001.
7. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, Mackenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chron Dis* 40:373-383, 1987.
8. Rius C, Pérez G, Martínez JM, Barés M, Schiaffino A, Gispert R, Fernández E. The Charlson comorbidity index predicted subsequent mortality in a health survey. *J Clin Epidemiol* 57:403-408, 2004.
9. Perkins AJ, Kroenke K, Unützer J, Katon W, Williams JW, Hope C, Callahan AM. Common comorbidity scales were similar in their ability to predict health care costs and mortality. *J Clin Epidemiol* 57:1040-1048, 2004.
10. Alonso J, Ferrer M, Gandek B et al. Health-related quality of life associated with chronic conditions in eight countries: results from the International Quality of Life Assessment (IQOLA) Project. *Qual Life Res* 13(2):283-298, 2004.
11. Technical report. Catalan Health Interview Survey (ESCA). Catalan Health Service. Department of Health and Social Security. Generalitat de Catalunya 1996.
12. Fernandez E, Schiaffino A, Rajmil L, Badia X, Segura A. Gender inequalities in health care services use in Catalonia (Spain). *J Epidemiol Community Health* 53:218-222, 1999.
13. Brenner H, Schmidtman I, Stegmaier C. Effects of record linkage errors on registry-based follow-up studies. *Stat Med* 16:2633-2643, 1997.
14. Domingo A, Marcos J. Propuesta de un indicador de clase social basado en la ocupación. *Gac Sanit* 10:320-326, 1989.
15. World Health Organization. Guidelines for controlling and monitoring the tobacco epidemic. Geneva: Tobacco or Health Programme, WHO, 1997.
16. Guillen M, Junca S, Rue M, Aragay JM. Efecto del diseño de las muestras en el análisis de encuestas complejas: aplicación a la encuesta de salud de Cataluña. *Gac Sanit* 14:399-402, 2000.
17. Mackenbach JP, Kunst AE, Lautenbach H, Oei YB, Bijlsma F. Gains in life expectancy after elimination of major causes of death: revisaed estimates taking into account the effect of competing causes. *J Epidemiol Community Health* 53:32-37, 1999.
18. Schneeweiss S, Maclure M. Use of comorbidity scores for control of confounding in studies using administrative databases. *Int J Epidemiol* 29:891-898, 2000.
19. D'Hoore W, Bouckaert A, Tilquin C. Practical considerations on the use of the Charlson comorbidity index with administrative data bases. *J Clin Epidemiol* 49(12):1429-1433, 1996.
20. Lantz PM, House JS, Lepkowski JM, Williams DR, Mero RP, Chen J. Socioeconomic factors, health behaviours and mortality. *JAMA* 279:1703-1708, 1998.
21. Mulder M, Ranchor AV, Sanderman R, Bouma J, Van den Heuvel WJ. The stability of lifestyle behaviour. *Int J Epidemiol* 27(2):199-207, 1998.

# Alta prevalencia de infección por *Toxoplasma gondii* en las embarazadas

## *High prevalence of Toxoplasma gondii infection in pregnant women*

(especial para SIIC © Derechos reservados)

«Más del 80% de las embarazadas cursarán en forma asintomática su primoinfección por *Toxoplasma gondii* y por ello el diagnóstico es serológico. Este control serológico debe ser realizado de rutina con el fin de ofrecerle tratamiento oportuno y así reducir la tasa de transmisión vertical o, si la infección ya se produjo, para reducir el daño en el feto.»

Entrevista exclusiva a  
Liliana Carral  
Bioquímica  
Centro de Toxoplasmosis y Otras Zoonosis,  
Hospital Alemán, Buenos Aires, Argentina

### SIIC: ¿Cuándo se produce la infección congénita por *Toxoplasma gondii*?

LC: La toxoplasmosis congénita tiene lugar únicamente cuando la mujer adquiere la infección durante el embarazo y se produce la transmisión del parásito al hijo por vía transplacentaria.

Por lo general, la infección materna es asintomática. El riesgo para el feto es el mismo, independientemente de que la madre presente o no síntomas. La incidencia y gravedad de la infección fetal dependen del trimestre de embarazo en el que se produce la infección materna. Los niños de madres que adquirieron la infección en el primer y segundo trimestre serán los más afectados. En contraste, los niños cuyas madres se infectaron en el tercer trimestre nacerán con evidencias subclínicas de la infección, pero si estos niños no son tratados, alrededor del 85% de ellos presentarán secuelas tardías de la enfermedad.

### SIIC: ¿Qué consecuencias tiene para el feto y el recién nacido la toxoplasmosis congénita?

LC: La infección congénita por *Toxoplasma gondii* no es causa de malformaciones por alteraciones del ADN del feto. Las manifestaciones clínicas de la toxoplasmosis prenatal son variadas, desde recién nacidos asintomáticos hasta la muerte intrauterina. Los síntomas clínicos más comunes son coriorretinitis, estrabismo, ceguera, epilepsia, retraso mental o psicomotor, anemia, ictericia, encefalitis, calcificaciones intracraneales, hidrocefalia, microcefalia y hepatoesplenomegalia.

Muchos de estos síntomas y signos no son característicos y pueden confundirse con los que presentan otras infecciones prenatales como la rubéola, la enfermedad por citomegalovirus o herpes virus, la sífilis congénita o la enfermedad de Chagas congénita, por lo que debe establecerse el diagnóstico diferencial.

### SIIC: ¿Cuál es el algoritmo consensuado para la prevención de la infección congénita por *T. gondii*?

LC: Más del 80% de las embarazadas cursarán en forma asintomática su primoinfección y por ello el diagnóstico es fundamentalmente serológico. Ese control serológico debe ser realizado de rutina con el fin de ofrecerle tratamiento oportuno y así reducir la tasa de transmisión vertical o, si la infección ya se produjo, para reducir el daño en el feto.

De acuerdo con el Consenso Argentino para la Prevención de la Toxoplasmosis Prenatal debe realizarse primero un cribaje o tamizado para poder determinar a qué grupo de riesgo pertenece la embarazada. Esto se realiza con la determinación de los anticuerpos específicos de tipo IgG e IgM, preferentemente durante el primer trimestre. En base a estos resultados, se pueden distinguir tres grupos.

Los susceptibles de infección son las embarazadas con serología negativa, que no están infectadas. Este es el grupo susceptible de adquirir la toxoplasmosis durante el embarazo; deben ser informadas de las medidas profilácticas para evitar el contagio y controladas serológicamente en forma trimestral para detectar una posible primoinfección. Es importante realizar el último control en el momento del parto por ser el momento de mayor pasaje transplacentario del parásito.

Las que presentan inmunidad previa son aquellas a quienes se les realizó el control durante el primer trimestre y cuyo resultado fue positivo para anticuerpos de tipo IgG y negativo para IgM. Estas mujeres ya han superado la primoinfección y no corren riesgo de transmitirla al feto. No necesitan más controles durante el embarazo.

El último grupo lo conforman aquellas con sospecha de infección reciente, cuando la IgG y la IgM son positivas, lo que es indicio de infección reciente. El suero de estas pacientes debe ser remitido a un laboratorio de referencia para la realización de un panel serológico para confirmar la infección aguda. Estas pruebas incluyen la reacción de Sabin-Feldman o inmunofluorescencia indirecta anti-IgG, determinación de IgM, IgA e IgE por métodos de inmunocaptura (DS Elisa o ISAGA) y la prueba de avididad. También deben realizarse controles ecográficos.

Los recién nacidos de madres que cursaron la infección durante el embarazo deben ser evaluados clínicamente, se debe realizar una ecografía cerebral y fondo de ojo. En el suero se determinará la presencia de anticuerpos específicos de tipo IgG, IgM e IgA. Estos dos últimos, por técnicas de inmunocaptura.

La presencia de IgM o IgA en el suero del recién nacido es indicio de infección prenatal, ya que son macroglobulinas que no atraviesan la placenta. El diagnóstico definitivo de infección es la positividad de IgG al año de vida o la ausencia de infección cuando las IgG desaparecen totalmente.

Todas las consideraciones diagnósticas enumeradas son válidas para pacientes inmunocompetentes.

### SIIC: ¿En la investigación multicéntrica, cuáles fueron los principales hallazgos clínicos y epidemiológicos que encontraron para la infección aguda materna durante el embarazo?

LC: El ciclo sexual del parásito se desarrolla en el intestino delgado del gato, que elimina ooquistes por materia fecal que contaminan el suelo y el agua. Estos ooquistes infectarán animales herbívoros o carnívoros que alojarán quistes en sus tejidos. La infección en seres humanos generalmente se produce por ingerir carne mal cocida que contenga quistes infectantes, frutas y verduras mal lavadas, agua contaminada con los ooquistes, y por contacto

con los ooquistes del suelo. Al ser tan amplias las posibilidades, en la mayoría de los casos no es posible determinar el origen de la infección. Por eso es muy importante brindar a las embarazadas susceptibles (negativas) las medidas de prevención primaria para evitar el contacto y la ingestión de ooquistes o quistes tisulares: comer la carne bien cocida, lavar muy bien frutas y verduras, lavarse bien las manos después de manipular carne o vegetales frescos, evitar cualquier posible contacto con la materia fecal de los gatos (cajón higiénico, suelo, arenoso, etc.) y usar guantes para jardinería o limpiar el cajón higiénico.

**SIIC: ¿Cuál es la prevalencia de infección crónica en las embarazadas?**

LC: Los datos de prevalencia informados por los hospitales participantes fueron los siguientes: en la ciudad de Buenos Aires, Hospital Materno Infantil Ramón Sardá, 47%; Hospital Municipal Bernardino Rivadavia, 59%; Hospital Alemán de Buenos Aires, 22%. En la provincia de Buenos Aires: Hospital Interzonal General de Agudos (HIGA) Eva Perón, 60%; Hospital Municipal Diego Thompson, ambos de San Martín 61%; Instituto Materno Infantil Santa Rosa, de Vicente López, 49%; HIGA Luisa C. de Gandulfo, de Lomas de Zamora, 30%; HIGA Dra. Cecilia Grierson, de Guernica, 54%; HIGA Pedro Fiorito, de Avellaneda, 44%.

**SIIC: Llama la atención la diferente prevalencia de infección por *T. gondii* previa al embarazo en los diferentes centros, ¿a qué lo atribuyen?**

LC: No es sencillo evaluar a qué se deben las diferencias encontradas. Este fenómeno también se describe en estudios efectuados en otros países. Como se comentó en el punto referido a los factores epidemiológicos asociados con esta zoonosis, en general se atribuyen a la presencia de gatos en el hogar, malos hábitos higiénico-dietéticos, etc. Por la diversidad de factores e incluso por estar el suelo contaminado es poco probable poder establecer qué factores influyen para que se obtenga una determinada prevalencia. También se debe considerar que en los hospitales de nuestra ciudad y el conurbano se atienden pacientes de todo el país e incluso de países limítrofes.

**SIIC: ¿Cuál fue la incidencia de nuevos casos de toxoplasmosis materna en su investigación?**

LC: En el estudio no pudimos calcular la incidencia de toxoplasmosis en las embarazadas porque para ello –además de pesquisar los casos con serología compatible con una infección aguda– se debería haber controlado trimestralmente y hasta el momento del parto a todas las embarazadas seronegativas para detectar las posibles seroconversiones. A pesar de los esfuerzos esto fue imposible, debido a que en muchos casos las pacientes cambiaban de centro asistencial para su control de embarazo o a que no todas cumplieron con la indicación del profesional de realizar los controles necesarios en tiempo y forma.

**SIIC: ¿Se pudo establecer la incidencia de toxoplasmosis congénita?**

LC: No se puede conocer el dato exacto de incidencia debido a que algunas madres no tuvieron el parto en el

hospital donde se les diagnosticó la infección aguda y, además, como la duración del estudio fue de sólo un año, los recién nacidos luego de su finalización no pudieron ser evaluados. Asimismo, se considera que pudieron perderse casos por infección no diagnosticada en embarazadas serológicamente negativas que no se pudieron seguir controlando. No todos los bebés de las embarazadas con toxoplasmosis confirmada durante el embarazo que nacieron asintomáticos y con IgM e IgA negativos fueron controlados hasta que se negativizaran las IgG; algunos porque el estudio terminó antes del año y otros porque se perdieron del seguimiento.

**SIIC: ¿Cuáles fueron las principales manifestaciones clínicas en los niños con toxoplasmosis congénita?**

LC: En el estudio se detectaron cinco niños con toxoplasmosis congénita. En esta serie, la manifestación clínica más frecuente fue la coriorretinitis, confirmada por fondo de ojo en cuatro de ellos; por lo tanto estuvo presente en el 80% de los casos. Cuatro recién nacidos presentaron ictericia y uno de ellos requirió luminoterapia. Uno de los bebés presentó microcefalia y en otro niño se observaron imágenes compatibles con calcificaciones cerebrales en la ecografía cerebral.

**SIIC: ¿Qué evolución tuvieron los recién nacidos seropositivos?**

LC: Los cinco niños fueron tratados según el protocolo del *Consenso Argentino de Prevención de la Toxoplasmosis Congénita* de 2005. Uno de los niños, el que presentó microcefalia, también tenía manifestaciones de hiperactividad neurológica posterior y alteraciones del tono muscular, con retraso en la adquisición de pautas madurativas, por lo que requirió estimulación temprana y controles neurológicos. En uno de los niños el compromiso ocular persistió hasta los 4 meses y mejoró posteriormente. Los otros tres presentaron buena evolución y no se comprobaron alteraciones del neurodesarrollo durante el período de seguimiento.

**SIIC: ¿Qué medidas se deberían adoptar para prevenir la toxoplasmosis congénita?**

LC: De acuerdo con las propuestas del *Consenso Argentino de Prevención de la Toxoplasmosis Prenatal*, las medidas se basan en el control serológico y clínico de la embarazada y el posterior diagnóstico en el recién nacido. Se deben realizar pruebas de tamizaje serológico en embarazadas –determinación de IgG e IgM–, preferentemente durante el primer trimestre. Las embarazadas seronegativas deberán ser informadas con las medidas de prevención primaria y controladas serológicamente en forma trimestral. Las seropositivas que presenten resultados compatibles con infección previa al embarazo no necesitan más controles. De las embarazadas seropositivas que presenten resultados compatibles con infección reciente se deben remitir las muestras de suero a un laboratorio de referencia para confirmar la primoinfección mediante las reacciones de Sabin-Feldman, ISAGA M, ISAGA A y la prueba de avidéz. A los recién nacidos de estas madres se les debe efectuar el control clínico y serológico con IgG, IgM e IgA y el seguimiento hasta el año de vida.

Resúmenes de artículos originales recientemente aprobados que, por razones de espacio, no pudieron publicarse en la presente edición. Las versiones completas de los trabajos de Papelnet SIIC pueden consultarse libremente, hasta el 31 de octubre de 2009, en las páginas de [www.siic.info](http://www.siic.info) que se indican al pie de cada resumen. Los logotipos que acompañan los títulos son publicados por solicitud expresa de los autores y de las instituciones participantes en los estudios.



### Impacto de la hiperinsulinemia sobre el ventrículo izquierdo en pacientes hipertensos



Ernesto Germán Cardona-Muñoz, Columnista Experto de SIIC  
Institución: Universidad de Guadalajara, Guadalajara, México

**Introducción:** La hiperinsulinemia asociada a hipertensión arterial activa el proceso inflamatorio/reparrativo y deteriora la función ventricular. **Objetivo:** Determinar los efectos de la hiperinsulinemia sobre la masa la ventricular y función diastólica del ventrículo izquierdo (VI) en hombres y mujeres no diabéticos con hipertensión. **Método:** 52 pacientes con curva de tolerancia a la glucosa normal fueron estratificados según la relación glucosa/insulina (rG/I): Grupo 1, hiperinsulinémico (rG/I < 1.6); Grupo 2, normoinsulinémico (rG/I > 1.6). Se realizó historia clínica, análisis de laboratorio, ECG y ecografía Doppler cardíaca. **Resultados:** En condición basal no hubo diferencias entre los grupos en cuanto a edad, valores de glucemia y presión arterial, pero sí en los de insulina (32.5 vs. 8.78 mU/ml), masa ventricular (131.6 vs. 92.7 g/m<sup>2</sup>), fracción de eyección del VI (73.5 vs. 69.3%), índice de masa corporal (31.2 vs. 29 kg/m<sup>2</sup>), relación E/A mitral (0.92 vs. 1.35), tiempo de relajación isovolumétrica del VI (126.3 vs. 61 ms) y tiempo de hemipresión transmitral (T1/2; 206 vs. 244.4 ms). En las mujeres hiperinsulinémicas se incrementaron más los niveles de insulina a 60' que en los hombres (12.5 vs. 6.7 veces), rG/I de 0.54 vs. 0.99, masa ventricular (61.4 vs. 30.7%), disfunción diastólica del VI (E/A 0.87 vs. 0.93 y T1/2; 191.7 vs. 220.3 ms). **Conclusión:** La hiperinsulinemia incrementa la masa ventricular y deteriora la función diastólica del VI en pacientes hipertensos no diabéticos, con mayor gravedad en las mujeres.



Artículo completo: [www.siic.info/saludiciencia/168/348.htm](http://www.siic.info/saludiciencia/168/348.htm)  
Extensión aproximada: 3 páginas

### Caracterizan las pericarditis agudas primarias con derrame pericárdico grave sin taponamiento



Juan Ramón Siles Rubio, Columnista Experto de SIIC  
Institución: Hospital Costa del Sol de Marbella, Málaga, España

El objetivo de este trabajo es evaluar las principales características clínicas y etiológicas de las pericarditis agudas primarias que debutan con derrame grave sin taponamiento. Presentamos nuestra experiencia en 43 pacientes en los últimos 7 años. Todos los pacientes en los que hubiese una causa potencial de pericarditis en la primera valoración clínica fueron descartados. El protocolo diagnóstico encaminado a la búsqueda de una etiología específica obtuvo un rendimiento global del 20%, por tanto, las formas idiopáticas son las más frecuentes. Los casos con derrame grave y respuesta favorable al tratamiento presentaron menor proporción de etiologías específicas que los que no respondieron al tratamiento con antiinflamatorios no esteroides (10% frente a 46%;  $p = 0.02$ ). Es por tanto en estos últimos en los que se justificaría una investigación etiológica exhaustiva, incluyendo una pericardiocentesis diagnóstica, dada la mayor probabilidad de hallar una causa específica de la enfermedad.



Artículo completo: [www.siic.info/saludiciencia/168/349.htm](http://www.siic.info/saludiciencia/168/349.htm)  
Extensión aproximada: 6 páginas



### Elevada prevalencia de infección por *Helicobacter pylori* en los linfomas gástricos de tipo MALT

Laura M. Asenjo, Columnista Experta de SIIC  
Institución: Hospital Universitario de la Princesa de Madrid, Madrid, España

**Objetivo:** Realizar una revisión sistemática de los estudios que evalúan la prevalencia de *Helicobacter pylori* en los pacientes con linfoma MALT, así como analizar los factores de los que depende. **Métodos:** Se efectuó una búsqueda bibliográfica en Pubmed y se seleccionaron los artículos en los que se estudiaba la prevalencia de *H. pylori* en pacientes con linfoma MALT. **Resultados:** Se identificaron 38 estudios que incluían un total de 1 844 pacientes. La prevalencia media global de infección por *H. pylori* fue del 79%. En pacientes en los que se utilizaron dos o más métodos para el diagnóstico de *H. pylori* la prevalencia fue del 85%, frente al 77% cuando se empleó un método diagnóstico ( $p < 0.0001$ ). La prevalencia de *H. pylori* en pacientes diagnosticados mediante histología fue del 75% frente al 85% cuando se utilizó serología ( $p < 0.0001$ ). La prevalencia de *H. pylori* en los linfomas MALT de alto grado fue del 60%, frente al 79% en los de bajo grado ( $p < 0.0001$ ). Se detectó la infección en el 74% de los linfomas MALT confinados a la submucosa, y sólo en el 44% de aquellos que sobrepasaban la submucosa ( $p < 0.0001$ ). **Conclusiones:** La prevalencia de la infección por *H. pylori* en pacientes con linfoma MALT gástrico parece depender del número y tipo de técnicas diagnósticas utilizadas para detectar la infección, del grado histológico y de la profundidad de la invasión tumoral. Si se utilizan los métodos diagnósticos adecuados y si se consideran únicamente los linfomas de bajo grado la prevalencia de infección por *H. pylori* es muy elevada, cercana al 90%.



Artículo completo: [www.siic.info/saludiciencia/168/350.htm](http://www.siic.info/saludiciencia/168/350.htm)  
Extensión aproximada: 5 páginas

### Analizan la resistencia antibiótica de *Neisseria meningitidis*



José Antonio Lepe Jiménez, Columnista Experto de SIIC  
Institución: Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España

La profilaxis antibiótica debe considerarse en personas con contacto con algún caso de enfermedad meningocócica o en poblaciones con altos porcentajes de portadores de *N. meningitidis*. El uso de antibióticos produce una reducción significativa del riesgo de enfermedad entre los contactos; así, la rifampicina, la ciprofloxacina y la ceftriaxona se consideran las mejores opciones para la quimioprofilaxis, sin embargo su empleo está asociado con el aumento de resistencia antibiótica. Actualmente, la tendencia a la aparición de meningococos resistentes a la rifampicina después de la profilaxis es un aspecto reconocido, aunque parece que no es un fenómeno ampliamente extendido. La aparición de resistencia de alto nivel a la rifampicina está provocada por mutaciones en el gen *rpoB*, aunque se puede asociar a mutaciones del locus *mtr* implicadas en mecanismos de expulsión y bombeo. Sin embargo, los cambios en el gen *rpoB* dan lugar a cepas poco adaptadas a la supervivencia y este costo biológico podría explicar la ausencia de diseminación clonal de los aislamientos con resistencia adquirida a la

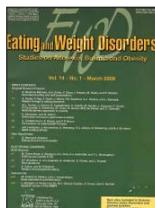
Estudios descriptos por sus mismos autores editados en revistas biomédicas clasificadas por SIIC Data Bases.

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.

## Prevención de los factores de riesgo de aparición de trastornos alimentarios

María del Consuelo Escoto Ponce de León



Escoto Ponce de León describe su artículo editado en *Eating and Weight Disorders* 13(3):111-118, Sep 2008. La colección en papel de *Eating and Weight Disorders* ingresó en la Biblioteca Biomédica SIIC en 2005. Indizada en Medline, Index Medicus, PsycINFO y SIIC Data Bases.



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

Ecatepec, México (especial para SIIC)

La comunidad científica reconoce un origen multicausal y acumulativo de diversos factores de riesgo en la aparición de un trastorno alimentario, tales como factores genéticos, psicológicos, familiares y socioculturales. Para prevenir la aparición de estos trastornos, es necesario enfocarse en aquellos que son modificables, como la evitación de alimentos engordantes, la imagen corporal negativa, la idealización de la delgadez, la insatisfacción corporal y la baja autoestima.

Los primeros trabajos de prevención indicaron claramente que, proporcionado información (programas didácticos) a los participantes se puede tener un efecto favorable en los conocimientos. Sin embargo, los programas didácticos no modifican ni las actitudes ni las conductas alimentarias alteradas asociadas con la aparición de un trastorno alimentario. Por el contrario, algunos han informado un empeoramiento en los síntomas del trastorno.

Por otro lado, los programas interactivos, dentro de los cuales se incluyen los de autoestima, disonancia cognoscitiva, cognitivo-conductuales y alfabetización de los medios, han promovido cambios positivos en las actitudes y conductas alimentarias alteradas.

Una revisión de la literatura permite observar que la mayoría de los programas de prevención para reducir los factores de riesgo para la aparición de un trastorno del comportamiento alimentario han sido diseñados para adolescentes y pocos se han dirigido a los niños. Por otro lado, la mayoría se ha dirigido exclusivamente a las mujeres, por lo que es necesario evaluarlos con participantes de ambos sexos. Además, estos programas han sido tradicionalmente evaluados utilizando pruebas de significación estadística, pero no de significación clínica. La ventaja de realizar pruebas de significación clínica vs. estadística consiste en que permiten evaluar el efecto de un programa en términos del número de participantes que redujeron los síntomas asociados con los trastornos alimentarios.

Recientemente, un grupo de investigadores mexicanos diseñó un programa para aumentar la autoestima y reducir las actitudes negativas hacia la figura y el peso, las conductas alimentarias alteradas y la influencia de los modelos estéticos corporales. El programa fue dirigido a 59 niños y 61 niñas de 9 a 11 años de edad, y fue evaluado con pruebas tanto de significación clínica como estadística. Se formaron tres grupos (asignados al azar) de participantes: un grupo control sin tratamiento (en lista de espera); un grupo control con tratamiento (programa didáctico) y un grupo experimental (programa interactivo). Los participantes fueron evaluados en tres momentos (preprueba, posprueba y seguimiento a los 6 meses después de la intervención).

Los programas de prevención didáctico e interactivo incluyeron temas como: cambios en la adolescencia, presiones socioculturales para la delgadez, afrontamiento de comentarios negativos relacionados con el peso y la figura corporal, insatisfacción con la figura corporal, autoestima no relacionada con la apariencia física y alimentación saludable. Fueron impartidos en ocho sesiones de 90 minutos cada una (una por semana). A pesar de que ambos programas comprendieron los mismos temas, el programa didáctico se

enfocó exclusivamente en proporcionar información. En cambio, el programa interactivo comprendió discusiones, descubrimiento guiado, juego de roles, meditación guiada, reestructuración cognitiva y escritos libres.

Después de obtener el consentimiento informado de los padres de los participantes se procedió a aplicar los instrumentos dentro del aula de clases con la finalidad de evaluar el efecto de la intervención. En la evaluación se utilizaron instrumentos validados y confiabilizados para la población mexicana: el Test Infantil de Actitudes Alimentarias, el Cuestionario de Figura Corporal, el Test de Bulimia, el Cuestionario de Influencia de los Modelos Estético Corporales y el Inventario de Autoestima Infantil.

Antes de la intervención, los tres grupos (didáctico, interactivo y control en lista de espera) habían obtenido puntuaciones promedio similares en todas las variables de interés.

Las niñas del grupo interactivo disminuyeron la insatisfacción corporal y la influencia del modelo estético corporal, de la preprueba a la posprueba y a los 6 meses de seguimiento. No se observó el mismo efecto en los grupos didáctico y control en lista de espera.

En el caso de los niños participantes en el grupo interactivo, se observó una disminución en la insatisfacción corporal y en la sobreingesta, además se observó un aumento de la autoestima de la preprueba a la posprueba y a los 6 meses de seguimiento. En cambio, no se observó el mismo efecto en los grupos didáctico y control en lista de espera.

Las pruebas de significación clínica indicaron que los niños del grupo interactivo presentaron cambios en todas las variables de interés. Las niñas presentaron cambios positivos en todas ellas, excepto en la sobreingesta y en los síntomas del trastorno alimentario.

Los resultados de este programa de intervención dirigido a prevenir la aparición de actitudes y conductas alimentarias alteradas asociadas a los trastornos alimentarios indican que el programa interactivo promovió más cambios que el didáctico. Lo anterior fue confirmado por los resultados de las pruebas de significación tanto clínica como estadística. Estudios previos en diversos campos de la salud mental habían señalado la importancia de implementar programas de prevención dirigidos a desarrollar habilidades sociales y competencias (interactivos), en lugar de programas enfocados exclusivamente a transmitir información (didácticos). En este estudio se confirma dicho planteamiento.

Es importante señalar que estudios previos señalaron que los programas de prevención didácticos pueden provocar efectos nocivos en los participantes cuando se incluye información sobre causas y consecuencias de los trastornos alimentarios, ya que pueden ser *glamorizados* por los participantes. Sin embargo, en el presente estudio no se observaron efectos yatrogénicos, lo cual puede deberse a que no se habló sobre métodos para el control del peso ni se incluyó información sobre trastornos alimentarios.

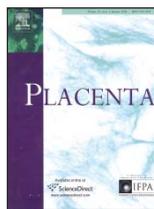
Una contribución de este estudio radica en el hecho de que se comparó el efecto de dos programas (interactivo y didáctico), pues la mayoría de estudios han evaluado los efectos utilizando una u otra modalidad. Otra contribución se relaciona con el hecho de que los programas se impartieron tanto a niños como a niñas prepúberes de 9 a 11 años, con la finalidad de tener un escenario real en el que socializan, además de que la literatura señala a los varones como parte de la subcultura que apoya la idealización de la delgadez.

Los resultados aquí presentados pueden atribuirse a la edad de los participantes, ya que los niños más pequeños podrían ser más susceptibles y receptivos a un programa de prevención, pues se ha señalado que los adolescentes tienen esquemas que son más difíciles de modificar con un programa de prevención. Los resultados de este estudio son alentadores y apoyan la idea de continuar los esfuerzos de prevención universal con participantes prepúberes y comparar los efectos de los programas de prevención en diferentes niveles escolares, para confirmar los hallazgos de este estudio.

## La adenosina es una respuesta para las alteraciones vasculares de la preeclampsia

Luis Sobrevía

Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile



Sobrevía describe su artículo editado en *Placenta* 29(6):469-483, Jun 2008. La colección en papel de *Placenta* ingresó en la Biblioteca Biomédica SIIC en 2004. Indizada en Bibliography of Reproduction Biosci Previews, Chemical Abstracts, Current Contents (Life Sciences, Clinical Medicine), Excerpta Medica, Index Medicus/Medline/Pubmed, Reference Update, 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/ppsele.htm](http://www.siic.salud.com/lmr/ppsele.htm)

Santiago, Chile (*especial para SIIC*)

La preeclampsia es un síndrome del embarazo que afecta múltiples órganos y sistemas, se presenta a partir de la semana 20 de gestación y se caracteriza por inducir vasoconstricción arteriolar materna. La preeclampsia complica aproximadamente el 7% de los embarazos, siendo la mayor causa de morbimortalidad materna y fetal.<sup>1</sup>

La mortalidad fetal y neonatal de hijos de mujeres con preeclampsia alcanza el 2%, cuyas tasas están relacionadas con mayor requerimiento de cuidados intensivos, parto pretérmino yatrogénico y retraso del crecimiento intrauterino.<sup>2</sup> Aun cuando la etiología de las complicaciones fetales en la preeclampsia es controvertida, las causas han sido asociadas con una disminución del flujo placentario.<sup>3,4</sup> En este sentido, el óxido nítrico (NO) proveniente del endotelio vascular fetal ha sido considerado como un importante regulador del tono basal en lecho placentario.<sup>5</sup>

El NO es sintetizado a partir del aminoácido L-arginina por la familia de enzimas NO sintasas (NOS). Se han identificado tres isoformas de la NOS: endotelial (eNOS, tipo III), neuronal (nNOS, tipo I) e inducible (iNOS, tipo II). El NO participa en una serie de mecanismos de regulación celular, como comunicación intercelular, neurotransmisión, inhibición de la agregación plaquetaria y vasorrelajación del músculo liso.<sup>6</sup> Los mecanismos moleculares de las alteraciones del flujo placentario en la preeclampsia podrían estar relacionados con la expresión de NOS.<sup>1</sup> Sin embargo, existe una gran controversia en la literatura sobre la estimación de la síntesis de NO, la afección o no en la expresión de las distintas isoformas de NOS en la placenta, la metodología utilizada para estimar estos cambios, el grado de gravedad de la enfermedad, entre otros. Estas controversias resaltan la necesidad de estudiar la expresión y actividad de NOS en cultivos primarios de un solo tipo celular de placenta, ya sea endotelio microvascular o trofoblasto, así como hacer una distinción entre la gravedad de la preeclampsia y afección fetal.<sup>1</sup>

La regulación de la expresión de iNOS es mediada básicamente a nivel transcripcional. En este sentido, el promotor de iNOS en células de mamíferos posee varios sitios de unión para el factor nuclear kappa de linfocitos B (NF-kB).<sup>7</sup> De éstos, el sitio ubicado a -5.8 kb en el gen que

codifica para iNOS parece ser el principal ya que el realizar mutaciones de este sitio bloquea la expresión de iNOS estimulada por interleuquinas.<sup>8</sup>

En la preeclampsia se documentaron niveles altos del nucleósido adenosina, tanto en sangre materna como fetal. Esta alta concentración de adenosina estimularía a la familia de los receptores de adenosina: A1, A2A, A2B y A3, de acuerdo con sus valores de afinidades relativas.<sup>1</sup> De acuerdo con la literatura existente en otros tipos celulares es probable que la activación de receptores de adenosina, y específicamente el receptor A2A en células endoteliales de la placenta humana, lleve a una disminución de la expresión de iNOS, posiblemente a través de una vía dependiente de cAMP, e involucrando cambios en la actividad de NF-kB.<sup>1</sup>

Otra característica de preeclampsia es la reducción en la formación de vasos sanguíneos en la placenta.<sup>9</sup> En este sentido, la adenosina y la activación de sus cuatro tipos de receptores han sido involucrados en mecanismos proangiogénicos, a través de efectos directos o indirectos en células endoteliales, músculo liso, fibroblastos, monocitos, macrófagos y células cebadas. Este efecto proangiogénico de la adenosina está ligado básicamente a la estimulación en la síntesis de moléculas como interleuquina 8 (IL-8) o factor de crecimiento de endotelio vascular (VEGF).<sup>10</sup> La adenosina modula la síntesis de NO en endotelio fetal,<sup>1,5</sup> el cual a su vez también tiene propiedades proangiogénicas en varios tejidos.<sup>10</sup> Así, es posible que la adenosina, al actuar a través del NO, pueda jugar un papel en la angiogénesis de la placenta y que probablemente una reducción en la biodisponibilidad de NO pueda afectar la generación de vasos sanguíneos en la placenta de embarazos preeclámpicos. Los mecanismos detrás del potencial efecto benéfico de la adenosina sobre la formación de vasos sanguíneos a través del NO no han sido investigados directamente.

La preeclampsia se caracteriza por una disminución de la circulación placentaria y compromiso fetal. En esta revisión proponemos que en embarazos preeclámpicos los niveles altos de adenosina extracelular estimulan los receptores de adenosina A2A y desencadenan una vía de señalización intracelular dependiente de cAMP que disminuye la migración al núcleo de NF-kB, con la consecuente reducción en la expresión de iNOS en endotelio microvascular de la placenta humana. La consecuente menor formación de NO afectaría no solo la regulación del tono vascular sino la formación de nuevos vasos sanguíneos, ambos fenómenos asociados con la disminución del flujo placentario en embarazos preeclámpicos y mayor riesgo de morbimortalidad fetal.

A pesar que esta hipótesis es limitada a la generación de NO, son necesarios estudios que involucren a la adenosina, sus receptores y sus efectos en los embarazos patológicos. Considerando el amplio campo de acción de la adenosina, es muy tentativo suponer que el entendimiento de estos acontecimientos abrirá oportunidades de posibles blancos terapéuticos en el cuidado de pacientes con preeclampsia y asegurar el desarrollo fetal normal durante este tipo de embarazo patológico.

## Redistribución del flujo sanguíneo luego del trasplante renal y su impacto en la concentración de ciclosporina

Pietro Luigi Fagiolino Sabbatani

Universidad de la República, Montevideo, Uruguay



Fagiolino Sabbatani describe su artículo editado en *Latin American Journal of Pharmacy* 27(3):354-359, 2008. La colección en papel de *Latin American Journal of Pharmacy* ingresó en la Biblioteca Biomédica SIIC en 2007. Indizada 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/ppsele.htm](http://www.siic.salud.com/lmr/ppsele.htm)

Montevideo, Uruguay (*especial para SIIC*)

Una expresión clásica de la literatura científica menciona que la farmacocinética comprende aquellas acciones que el individuo ejerce sobre el medicamento (fármaco más forma farmacéutica), en tanto que la farmacodinamia, aquellas que el medicamento produce sobre el individuo. Es preferible emplear un lenguaje más técnico y referirse a los sistemas paciente-medicamento desplegando dos tipos de respuestas: las farmacocinéticas, o concentraciones de fármaco en los distintos espacios corporales, y las farmacodinámicas, o efectos causados por éste sobre la

bioquímica del individuo. Unas y otras respuestas interactúan de tal manera que cada sistema individualmente considerado es diferente de otro (mismo individuo y fármaco pero distinta marca comercial o igual fármaco y marca comercial pero en distinto paciente), y es diferente a sí mismo según se modifique a lo largo del tiempo a causa de variabilidades del entorno (comedicación, alimentos, etc.) y de la propia evolución de la enfermedad. Lo inequívoco es que la concentración de fármaco en los sitios de acción es la causa primera de un efecto, y éste puede ser consecuencia directa de la acción farmacológica o resultado de una compleja combinación entre acción del fármaco y reacción del individuo.

Es interesante analizar cómo evoluciona un sistema que integra ciclosporina con un paciente que acaba de recibir un trasplante renal. Si no fuera por la acción inmunosupresora que ejerce este fármaco, y otros que se asocian en la terapia, el injerto sería rechazado. Mientras no había riñón, no existía necesidad de irrigar el órgano inoperante, por lo que el gasto cardíaco se empleaba en atender aquellos tejidos que le seguían siendo vitales al individuo. Una vez instalado el nuevo riñón éste demanda sangre, la cual es quitada de otras zonas del organismo, entre ellas la región esplácnica. Si

la ciclosporina alcanzara concentraciones nefrotóxicas, que producen vasoconstricción arteriolar renal, habría nuevamente una disminución del flujo sanguíneo hacia el órgano. Si la ciclosporina alcanzara concentraciones subterapéuticas, quizá no hubiese suficiente nivel de drogas activas y podría desencadenarse un rechazo, que finalmente también conduciría a una disminución del flujo sanguíneo renal. En síntesis, si la terapéutica funcionara correctamente habría una mejora continua de la función renal, con ello de la irrigación sanguínea, y por lo tanto la fracción de flujo sanguíneo renal aumentaría en tanto disminuiría en otras regiones, como aquellas en donde la droga es depurada del organismo (intestino e hígado) por vía metabólica. Numerosas investigaciones dan cuenta de una progresiva reducción de la depuración de ciclosporina a lo largo de los primeros 20 días posttrasplante. La principal causa que se aduce es una inhibición dependiente del tiempo del sistema enzimático CYP3A4 encargado de la eliminación, tanto sistémica como presistémica. Con ello se reduciría la depuración y también se aumentaría la biodisponibilidad oral de la ciclosporina.

Por otra parte, existen fuertes evidencias que sostienen la teoría de que la fracción de flujo sanguíneo derivado a un órgano determina la transferencia de solutos transportados por la sangre hacia el espacio extravascular de dicho tejido. Como a lo largo de los días posttrasplante se produce una readecuación del gasto cardíaco, y fundamentalmente su distribución entre los órganos, habría una importante reducción del flujo sanguíneo relativo que se entrega a la región esplácnica en beneficio del órgano injertado. La mejoría clínica del paciente hace que el gasto cardíaco se distribuya en forma acorde con el estado normal de un individuo sano. Con ello se produce menos transferencia de ciclosporina hacia el circuito hepatointestinal, y por consiguiente se reduce la depuración de la droga.

La verificación de cada hipótesis es muy difícil de practicarse *in vivo*. En primer lugar, se está ante un sistema altamente complejo y sujeto a muchas causas de variabilidad temporal, lo cual hace muy difícil aislar una sola variable para su seguimiento. Pero en cualquier caso, la comprobación de una hipótesis no excluye la veracidad de la otra. Por lo tanto, ambas

explicaciones pueden ser correctas, y quizás otras se puedan sumar para la comprensión del fenómeno.

Lo que el artículo que ameritó esta crónica ha hecho es relacionar un trazador habitualmente utilizado de la funcionalidad renal, como lo es la creatinina sérica, con otra variable que también se monitorea frecuentemente en estos casos, como la concentración de ciclosporina, pudiéndose establecer una interesante correlación entre sus respectivas causales: flujo sanguíneo renal y *clearance* aparente de la droga. Cuanto mayor es la irrigación renal (menor valor de creatinina sérica), mayor tiempo se destinaría a la droga para relacionarse con un espacio corporal no involucrado preponderantemente con la depuración del fármaco, y por lo tanto menos tiempo de contacto con zonas altamente depuradoras de esta molécula.

Como se sabía, la adaptación del injerto renal al huésped trajo aparejado una progresiva reducción de los valores de creatinina sérica, y por consiguiente, según la hipótesis del flujo sanguíneo, una progresiva reducción del *clearance* aparente de ciclosporina durante el primer mes posttrasplante. Pero más interesante aún fue observar que la modificación del valor de creatinina sérica, ya bastante tiempo después de la operación, también se relacionó con una alteración del *clearance*, momento en donde la hipótesis de inhibición enzimática ha perdido relevancia experimental. Queda para los lectores del artículo original rastrear los antecedentes que sustentan estas dos hipótesis y construir desde sus experiencias académicas o profesionales el difícil escenario que envuelven las investigaciones clínicas. Difíciles porque entrañan desafíos éticos que coartan muchas veces las posibilidades de acertar con las verdades de los fenómenos, pero también porque cada sistema es único y pese a ello estamos muchas veces exigidos de construir estadísticas, que a menudo centran los resultados en valores que no pertenecen a nadie, y sin embargo en su nombre hacemos extrapolaciones de las conclusiones obtenidas a individuos concretos. La referida investigación reúne en un plano, que se enmarca por dos coordenadas de absoluta simpleza clínica (concentraciones de creatinina y de ciclosporina), la observación realizada en pacientes individuales.

## Avaliação do risco de perda auditiva com o tratamento anti-retroviral

Denise Utsch Gonçalves Gonçalves

Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Brasil



Gonçalves Gonçalves describe su artículo editado en *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 41(1):65-69, Ene. 2008.

La colección en papel de *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* ingresó en la Biblioteca Biomédica SIIC en 2002.

Indizada en Bibliografía Brasileira de Medicina, Biosis, Excerpta Medica, Helminthological Abstract, Index Medicus, Lilacs, Medline, Protozoological Abstracts, Review of Medical and Veterinary Mycology, Tropical Diseases Bulletin, Zoological Record y SIIC Data Bases.

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



Belo Horizonte, Brasil (especial para SIIC)

A asociación entre a infección pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) e sinais (*signos*) e sintomas otoneurológicos (perda [*perdida*] de audição, zumbido e tontura) tem se tornado objeto de estudos nacionais e internacionais.<sup>1-4</sup> Segundo membros da *American Speech-Language Association* (ASHA) e da *International Association of Physicians in AIDS Care* (IAPAC), 75% dos adultos com infección por HIV queixam-se (*se queixan*) de algum tipo de disfunção auditiva durante a evolução da doença (*enfermedad*).<sup>5</sup> As causas das alterações otoneurológicas vêm sendo associadas às infecções oportunistas, às drogas ototóxicas e à ação do próprio vírus no sistema cocleovestibular.<sup>1-4</sup> Com o tratamento da infección pelo HIV, dúvidas (*dudas*) surgiram sobre a ação tóxica dos medicamentos anti-retrovirais na orelha interna.<sup>6-9</sup> A ototoxicidade dessas drogas vem sendo descrita por vários autores com frequência variando de 1% a 29%.<sup>1,6-10</sup> Nenhum destes estudos, porém (*sin embargo*), avaliou essa possível associação de forma controlada. Assim, a comparação sobre alterações otoneurológicas que podem estar associadas ao tratamento anti-retroviral torna-se relevante por permitir melhor adequação do esquema terapêutico ao se conhecer os efeitos adversos associados a este tratamento. O objetivo do presente estudo foi avaliar (*evaluar*) possível correlação entre ototoxicidade e drogas anti-retrovirais utilizadas no tratamento da infección pelo HIV.

A população estudada foi composta por pacientes infectados pelo HIV, de ambos os sexos, em estado clínico e/ou tratamento satisfatórios, em uso ou não de medicação anti-retroviral atendidos no Centro de Treinamento e Referência em Doenças Infecciosas e Parasitárias (CTR-DIP), uma parceria

(*un convenio*) da Prefeitura de Belo Horizonte com a Universidade Federal de Minas Gerais, durante o período de julho de 2005 a julho de 2006. A seleção dos participantes foi aleatória e realizada por um mesmo pesquisador (*investigador*), com formulário próprio, para evitar-se o viés (*evitar el sesgo*) entre pesquisadores. Para o cálculo do tamanho da amostra, considerou-se a prevalência de alterações otoneurológicas em pacientes tratados com anti-retrovirais de 20%<sup>11</sup> e a prevalência em pacientes não tratados com essa medicação de 6.6%.<sup>12</sup> Considerando-se um nível de confiança de 95% e um poder de 80%, o tamanho calculado foi de 114 pacientes para cada grupo. Incluíram-se os pacientes adequadamente acompanhados, maiores de 18 anos e com carga viral e dosagem (*recuento*) de CD4+ recentes. De 779 prontuários médicos revistos, foram selecionados 162 pacientes tratados com anti-retrovirais (estudo) e 122 não tratados (controle). Considerando-se que queixa otoneurológica é frequente em indivíduos infectados pelo HIV,<sup>6-9</sup> a alocação (*reclutamiento*) dos participantes foi feita por carta convite em que se indagou sobre a presença de qualquer queixa otoneurológica. A população alvo (*blanco*) foi quem respondeu, pois queixa otoneurológica é incômoda, de modo que a carta convite seria suficiente para que o paciente se manifestasse, caso estivesse com essa queixa. Desse modo, a resposta do paciente referindo queixa otoneurológica e comparando ao serviço para ser avaliado foi o evento de interesse. Na entrevista, procurou-se verificar a presença de queixas otológicas, vestibulares e os efeitos adversos aos medicamentos da terapia anti-retroviral e outros medicamentos em uso.<sup>13</sup> Excluíram-se os pacientes que apresentavam qualquer doença otoneurológica prévia ao início do tratamento anti-retroviral. Após (*luego de*) a entrevista, os participantes foram submetidos (*sometidos*) a consulta otorrinolaringológica e exames complementares solicitados para esclarecimento diagnóstico, quando necessário. Na análise estatística, a variável de exposição foi o uso de anti-retrovirais e a de desfecho (*resultado*), a presença de efeitos adversos à medicação. Os efeitos adversos considerados foram os mencionados nas "Recomendações para Terapia Anti-Retroviral em Adultos e Adolescentes Infectados pelo HIV".<sup>13,14</sup> O nível de significância considerado nesse estudo foi de 5%. O presente estudo e seu termo (*término*) de consentimento livre e esclarecido foram aprovados pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais (COEP-UFMG) parecer 065/05 e pelo Comitê de Ética em Pesquisa – Secretaria Municipal de Saúde da Prefeitura de Belo Horizonte (CEP-SMSA/PBH) parecer 015/2005.

Dos 488 prontuarios excluidos, las causas más frecuentes fueron abandono de tratamiento (35%), tratamiento irregular (16%), enderezo (*dirección*) incompleto (14%), falta de datos clínicos (12%), carta devuelta (10%), otros (13%). Dos 291 seleccionados, el retorno de cartas-convite enviadas fue semejante entre los grupos (16.3% grupo control e 17.2% grupo de estudio). La edad media del grupo no-tratado con anti-retrovirales (122) fue de 35 (DP = 35) e mediana de 34 años, siendo 95 (59%) hombres. No grupo tratado (162), la edad media fue de 42 (DP = 9) e mediana de 41 años ( $p = 0.00$ ), siendo 66 (54%) hombres. La contagem (*recuento*) de CD4+ de los pacientes tratados con anti-retrovirales fue similar a los no tratados ( $p = 0.60$ ). Ningún paciente presentó contagem de CD4+ abajo de 200 cel/mm<sup>3</sup>. Carga viral arriba (*por arriba de*) de 10.000 copias de RNA viral/ml de plasma fue más frecuente no grupo no tratado con anti-retroviral ( $p = 0.00$ ). Na resposta a carta convite, não houve diferença entre os grupos ( $p = 0.48$ ), sendo de 14 (8.6%) respostas dentre os tratados e 12 (5.8%) dentre os não tratados. Na entrevista e exame otorrinolaringológico, a confirmação de perda auditiva idiopática, após o início do tratamento foi de 3 casos no grupo tratado e nenhum caso no grupo não tratado após a soroconversão (*seroconversión*) para o HIV ( $p = 0.18$ ). Otosclerose foi observada em 2 casos ( $p = 0.32$ ) e otite crônica em 1 caso ( $p = 0.56$ ) no grupo tratado.

De 17 drogas anti-retrovirales disponibles para prescripción, perfazendo (*comprendendo*) 39 esquemas terapéuticos posiblemente prescritos, perda auditiva se asoció con 5 esquemas: didanosina + lamivudina + lopinavir/r, estavudina + lamivudina + lopinavir/r, zidovudina + lamivudina + efavirenz, didanosina + zidovudina + neftinavir e zidovudina + lamivudina + nevirapina. Análise multivariada da associação entre uso desses anti-retrovirales e perda auditiva neurossensorial não demonstrou diferença estatisticamente significativa.

Todos os participantes foram submetidos à mesma probabilidade de inclusão/exclusão no estudo. Em relação às limitações desse estudo, possível fonte de erro foi a alocação de pacientes por carta, já que o retorno destas foi a única forma de confirmação da chegada da carta ao seu destino. Porém, não houve (*no hubo*) diferença entre os grupos, de modo que o erro da alocação por cartas foi igualmente distribuído entre os grupos. Considerando apenas as doenças otológicas que se manifestaram após a confirmação sorológica da infecção pelo HIV, isto é, excluindo-se lesões prévias, observou-se maior prevalência de alterações otológicas nos pacientes que faziam uso de medicação anti-retroviral ( $p = 0.05$ ). Tais alterações foram otosclerose ( $n = 2$ ), otite crônica ( $n = 1$ ) e perda auditiva neurossensorial idiopática ( $n = 3$ ). Contudo, ao se considerar apenas os casos cuja (*cuya*) causa não foi esclarecida ( $n = 3$ ), a associação entre perda

auditiva e uso de anti-retrovirales passa a não ser mais observada ( $p = 0.18$ ). Comparando-se tamanho desta amostra com outros estudos em que há sugestão de ototoxicidade dos anti-retrovirales, observou-se que a casualística do presente estudo foi bastante expressiva. Os estudos de Marra et al., (1997) e de Castro et al., (2000) foram pesquisas descritivas, nas quais o controle do uso dos medicamentos anti-retrovirales não foi realizado. A amostragem (*muestra*) utilizada nesses estudos foi de 99 e 30 pacientes respectivamente. Nos relatos de casos, a ototoxicidade dos medicamentos anti-retrovirales foi relatada como provável etiologia das manifestações otoneurológicas encontradas.<sup>8-10</sup> No presente estudo, pacientes tratados e não tratados com anti-retrovirales foram igualmente selecionados, contactados e questionados quanto à presença de queixa otoneurológica, história pregressa (*historia previa*) de doenças otoneurológicas, medicações em uso e efeitos colaterais dos anti-retrovirales.

Comparando-se a contagem de CD4+ ( $p = 0.60$ ) e carga viral entre os grupos ( $p = 0.00$ ), é possível especular que os pacientes do grupo em uso de anti-retrovirales não estariam sob (*bajo*) o efeito do HIV para causar queixas e doenças otoneurológicas encontradas no estudo, já que a maioria estava com carga viral muito baixa. Mas esses pacientes poderiam estar sob a ação ototóxica das drogas anti-retrovirales para justificar as queixas otoneurológicas. Para o grupo que não estava sendo tratado, esse raciocínio faz crer (*sugiere*) que a causa das queixas e doenças otoneurológicas presentes no grupo não tratado estariam associados à ação do vírus, uma vez que esses pacientes estavam com carga viral bem mais elevada. Ressalta-se que o ideal seria um grupo controle de pacientes com carga viral abaixo de 50 cópias/ml. Contudo (*Todavía*) a ausência de perda auditiva nesse grupo não confirma a hipótese de associação entre carga viral elevada e perda auditiva. Conjecturas podem ser feitas em relação a real causa da perda auditiva observada no grupo tratado com HAART: maior tempo de infecção pelo HIV; uso de outras drogas ototóxicas ou terapia anti-retroviral. A replicação viral estava controlada, visto que a maioria dos pacientes em uso de HAART tinha carga viral baixa. O uso de drogas ototóxicas não fez parte de possíveis fatores associados, visto que todos os pacientes negaram usar tais medicamentos. Desse modo, os resultados desse estudo indicaram que esquemas terapêuticos específicos estiveram associados à possibilidade de perda auditiva nos pacientes tratados com anti-retrovirales. Entretanto, análise estatística multivariada não confirmou essa hipótese.

Concluindo (*concluyendo*), a partir do presente estudo, comparativo, controlado, as drogas anti-retrovirales mostraram-se com menor índice de efeitos adversos para a orelha interna do que tem sido relatado em estudos descritivos.

## Niveles altos de arsénico en cabello de niños mexicanos en comunidades expuestas a agua contaminada

Rebeca Monroy-Torres

Universidad de Guanajuato, León, México



Monroy-Torres describe su artículo editado en *Ecology of Food and Nutrition* 48(1):59-75, Ene 2009.

La colección en papel de *Ecology of Food and Nutrition* ingresó en la Biblioteca Biomédica SIIC en 2003.

Indizada en Science Citation Index, SciSearch, ISI Alerting Services, Current Contents/Agriculture, Biology, and Environmental Sciences, CAB Abstracts, Anthropological Index Online, CAB International, Current Medical Literature 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)

León, México (*especial para SIIC*)

El arsénico es considerado un residuo natural pero peligroso del medio ambiente. Es un contaminante del agua, que lo recibe por filtración de la tierra y las rocas. En el organismo, luego de ser metabolizado por reacciones de reducción y metilación, deja un residuo en los tejidos queratinizados como la piel, el cabello y las uñas. La Norma Oficial Mexicana establece que el agua para consumo humano debe contener un máximo de arsénico de 0.05 mg/l, mientras que la Organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda un límite máximo de 0.01 mg/l.

Con sólo dosis acumulativas de 0.10 mg/kg/día se relaciona con signos de intoxicación crónica por arsénico, que se inician a las dos u ocho semanas de exposición. Estos signos son principalmente tegumentarios, como hiperqueratosis en uñas, hiperpigmentación, dermatitis exfoliativa y presencia de líneas de Mees. Respecto de la población en general, se ha señalado que los niños presentan una mayor exposición debido a su relativa mayor superficie

corporal y que el grado de intoxicación podría correlacionarse con el estado nutricional, principalmente cuando se presenta desnutrición energética y proteínica, donde un aminoácido esencial como la metionina está ausente.

Quando la exposición es prolongada aparece una propensión a enfermedades respiratorias y diversos tipos de cáncer, si bien podría también correlacionarse con factores constitucionales.

Desde 2004, el Laboratorio Estatal de Salud Pública ha recopilado los resultados de los análisis de agua de varias comunidades rurales de los diferentes municipios del Estado de Guanajuato, donde se encontraron niveles fuera de la norma, hasta más de 50 mg/l en agua. El interés se centró principalmente en la población pediátrica, para conocer si se está acumulando el arsénico en esta población a través del agua.

Se procedió a seleccionar las comunidades rurales con niveles de arsénico fuera de la norma y se estudiaron las localidades de Cútaró, perteneciente al municipio de Acámbaro, y San Agustín, en el municipio de Irapuato, las cuales se visitaron, y se realizó el estudio en 55 niños afectados y en 55 niños que no presentaban exposición al metal para poder realizar comparaciones y contar con un control de variables. La edad de los niños fue de 7 a 14 años. La mayoría presentó niveles altos de arsénico en el cabello. Los resultados de interés fueron que se interrogó en las familias de los niños sobre el uso del agua para preparar alimentos, la mayoría utiliza el agua para preparar frijoles, arroz, caldos y sopas. La población suele hervir el agua, en la confusión de que esto elimina el arsénico, de forma similar a como lo hace para eliminar del agua la presencia de microorganismos. Respecto del consumo de agua por parte de los niños, en promedio, fue menor de un litro de agua al día. La mayoría presentó un estado nutricional dentro de lo normal.

Los niveles altos de arsénico encontrados en la población pediátrica de comunidades rurales del Estado de Guanajuato, en México, implican un riesgo

para la salud, esto podría hacerse extensivo al resto de la población de las comunidades rurales a quienes no se les ha dado atención tecnológica y seguimiento al tratamiento del agua. El agua es utilizada para la preparación de alimentos y para su consumo diario; la modificación de las técnicas culinarias locales podría disminuir la exposición a este metal en una población tan vulnerable como la pediátrica y sus implicaciones en la etapa adulta.

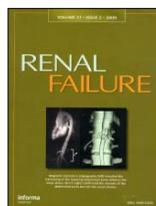
Estos primeros hallazgos muestran un signo de alarma de daño a la salud y una llamada a las autoridades y profesionales de la salud para la toma de medidas para esta población.

Se necesitan más estudios para analizar la efectividad y las estrategias tecnológicas para tratar el agua contaminada con arsénico. Se necesita una campaña intensa de salud pública para dar seguimiento y vigilancia a estas comunidades y atender el tratamiento del agua.

## La punción de la fístula arteriovenosa es esencial para la eficacia de la diálisis

Taísa Silva Dias

Facultad de Medicina de Ribeirão Preto, Ribeirão Preto, Brasil



Silva Dias describe su artículo editado en *Renal Failure* 30(9):870-876, 2008. La colección en papel de *Renal Failure* ingresó en la Biblioteca Biomédica SIIC en 2008. Indizada en SIIC Data Bases.



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

San Pablo, Brasil (especial para SIIC)

La eficacia de la diálisis está directamente vinculada a un mejor estado de salud y la calidad de vida de los pacientes sometidos a hemodiálisis. Para una buena calidad de diálisis se requieren varios factores, entre ellos, la tasa de recirculación de acceso vascular. Según Reis y col., la dirección y el sentido de las agujas en la fístula arteriovenosa están directamente relacionados con la recirculación de acceso. Por otra parte, el Kt/V es esencial para medir la fuerza y la adecuación de la diálisis.

El objetivo de este estudio es correlacionar las tasas de recirculación de acceso y Kt/V en las diferentes técnicas de punción de la fístula arteriovenosa o titulares de los catéteres temporales. Los 174 participantes se dividieron en grupos de acuerdo con la ubicación de las agujas en la fístula arteriovenosa: Grupo 1 (agujas en direcciones opuestas y a una distancia de 5 cm o más entre ellas), Grupo 2 (agujas en direcciones opuestas, pero a menos de 5 cm de distancia), Grupo 3 (unidireccional, agujas dirigidas al corazón y con una distancia de 5 cm o más), Grupo 4 (unidireccional, pero con agujas separadas por menos de 5 cm de distancia) y el Grupo 5 (los pacientes con catéter de doble lumen temporal).

Hacemos hincapié en que la técnica de la punción fue realizada por el personal de enfermería de la institución y que en esta etapa del estudio no se realizó ningún cambio en la rutina de la unidad. Para los titulares de catéter temporal, utilizados para el análisis de este estudio, sólo para efectos de comparación, ya que en la literatura este tipo de acceso puede presentar algún grado de recirculación. Sabemos que, además de la insuficiencia de la posición de las agujas en la fístula arteriovenosa otros factores pueden provocar altas tasas de recirculación de acceso, tales como el bajo flujo y estenosis del acceso. Por lo tanto, se excluyeron del análisis los pacientes que tenían este tipo de complicaciones.

Para calcular la tasa de recirculación de acceso (RA) se recogieron tres muestras de sangre, una de la línea arterial (A), una de la línea venosa (V) y una vena periférica del miembro opuesto a la ubicación del acceso vascular (S):  $RA = (SA):(SV) \cdot 100$ . Utilizamos la fórmula logarítmica natural (de segunda generación o Daugirdas II) para el cálculo del Kt/V.

Según los resultados, en el Grupo 1 había tasas más bajas de recirculación de acceso ( $8.51 \pm 4.90\%$ ) y mayor Kt/V ( $1.71 \pm 0.36$ ), mientras que el Grupo 4 tuvo la peor de las tasas de recirculación de acceso ( $20.68 \pm 4.82\%$ ) y Kt/V ( $1.16 \pm 0.26$ ). Los Grupos 2 y 3 tenían tasas medias de recirculación de acceso, dentro de los límites normales y sin comprometer la adecuación de la diálisis. Por lo tanto, identificamos que la distancia entre las agujas es esencial para evitar los altos índices de recirculación de acceso y de baja dosis de diálisis. Por otra parte, la dirección de las agujas sólo socava la eficacia de la diálisis cuando la distancia entre ellas es inferior a 5 cm. Además, observamos que los pacientes titulares de los catéteres temporales mostraban tasas de recirculación de acceso y Kt/V mejores que el grupo al que se le practicó la punción de la fístula arteriovenosa con las agujas en la misma dirección y a una distancia de menos de 5 cm ( $p < 0.05$ ).

Con posterioridad a estos resultados, se modificó la técnica de punción de los Grupos 2, 3 y 4 y se usó la del Grupo 1 porque es el grupo que presentó los mejores resultados para la recirculación de acceso y Kt/V.

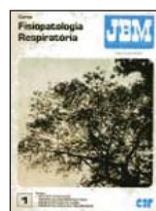
También se aplicó a los pacientes en el Grupo 5 (catéter temporal) a los que esta vez tenían buen funcionamiento de la fístula arteriovenosa. En esta etapa participan 15 pacientes en total. Consideramos que esta segunda fase una reducción significativa en la tasa de recirculación de acceso ( $23.47 \pm 3.32\%$  vs.  $10.71 \pm 4.25\%$ ,  $p < 0.0001$ ). Sin embargo, para el Kt/V, si bien no hubo diferencias estadísticas en los resultados, mostraron un aumento en el promedio de dosis de diálisis recibida ( $1.37 \pm 0.35$  vs.  $1.54 \pm 0.24$ ,  $p > 0.05$ ).

Los resultados de la segunda fase confirman que la técnica de punción de la fístula arteriovenosa es esencial para evitar los altos índices de recirculación de acceso y garantizar la calidad de la diálisis. Considerando lo anterior, es necesario utilizar la técnica de punción recomendada por Besarab, Parasurman y Frinak, que consideran como ideal la punción arterial a menos de 3 cm de la anastomosis, con la aguja dirigida hacia el brazo o hacia el corazón, pero con una distancia de al menos 5 cm de la aguja de la punción de la línea venosa. Así pues, el papel de enfermería es asegurar la calidad de la diálisis. Para ello, se requiere el conocimiento de la técnica de punción de la fístula arteriovenosa, para prevenir así las complicaciones y promover la duración del acceso vascular.

## Carcinogênese cutânea

Airton dos Santos Gon

Departamento de Clínica Médica, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Estadual de Londrina, Londrina, Brasil



Dos Santos Gon describe su artículo editado en *Jornal Brasileiro de Medicina* 90(4):62-68, Abr 2006.

La colección en papel de *Jornal Brasileiro de Medicina* ingresó en la Biblioteca Biomédica SIIC en 2003.

Indizada en SIIC Data Bases.



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

Londrina, Brasil (especial para SIIC)

Pesquisas (Investigaciones) recientes sobre los mecanismos celulares e moleculares involucrados en la carcinogênese têm proporcionado una mejor comprensión da origem e comportamento das neoplasias cutâneas. Embora isto (Aunque) tenha gerado avanços (avances) no manejo destes tumores, a literatura científica carece de trabalhos que procurem traduzir estes conhecimentos em uma linguagem (linguaje) simples e apropiada para a

compreensão por clínicos e estudantes de medicina daquilo (de aquello) que tem sido reconhecido pelos pesquisadores em seus laboratórios. Com o intuito de oferecer uma revisão atualizada, em linguagem didática, os autores do artigo "Carcinogênese: o nascimento de um câncer de pele", recentemente editado pelo *Jornal Brasileiro de Medicina*, relatam os principais avanços obtidos pelas pesquisas com relação à origem e formação dos cânceres de pele.

A carcinogênese pode ser definida como o processo de formação de um tumor a partir de agressões sofridas (sufridas) pelas células. Na pele, como em outros órgãos, este processo parece seguir o modelo clássico, subdividido em três estágios (estádios), denominados de iniciação, promoção e progressão.

A etapa de iniciação é caracterizada pela ocorrência (aparición) de una primeira mutação genética a partir da ação de agentes agressores biológicos ou físicos, chamados de iniciadores ou indutores. Estes agentes carcinógenos agem sobre a molécula de DNA provocando uma mutação genética irreversível, que será perpetuada e transmitida durante a reprodução das

células atingidas (*mutadas*). Na pele, o agente indutor mais comum é a radiação ultravioleta.

O segundo estágio (promoção) representa uma fase de expansão celular, onde a ação dos agentes carcinógenos é responsável pela multiplicação das células iniciadas, aumentando assim a possibilidade de ocorrência de uma segunda mutação genética.

No último estágio, a ocorrência de uma segunda mutação genética irreversível originará o câncer. Esta etapa, chamada (*llamada*) de progressão, caracteriza-se pela instabilidade genética das células malignas.

A radiação ultravioleta é o principal agente carcinógeno no desenvolvimento do câncer da pele. Isto está claramente demonstrado pela maior ocorrência destas neoplasias em indivíduos de pele clara, com histórico de exposição solar intensa e associação com doenças genéticas caracterizadas por fotossensibilidade, como o xeroderma pigmentoso.

A radiação ultravioleta B (290 a 320 nm) é a maior responsável pelos efeitos carcinogênicos da luz solar sobre a pele, atuando de forma direta e indireta, na indução e promoção de carcinomas cutâneos. Por outro lado, embora a radiação ultravioleta A (320 a 400 nm), a qual atua principalmente por mecanismo indireto, tenha ação carcinogênica menor do que a ultravioleta B, sua participação no processo de carcinogênese cutânea é relevante devido à grande quantidade em que se encontra disponível na luz solar.

Na pele, a formação do câncer se dá principalmente pela ação dos fótons (*fotons*) ultravioleta sobre o DNA das células da epiderme, gerando (*generando*) fotoprodutos, que impedem a replicação normal destas células. Os dois fotoprodutos mais encontrados são o dímero ciclobutano pirimidina, responsável por 85% das lesões no DNA atingido pela radiação ultravioleta, e o 6-4 pirimidina-pirimidina.

Outro modo de ação da luz solar sobre a pele ocorre de forma indireta, como agente capaz de provocar dano (*daño*) oxidativo, gerando radicais livres e outras moléculas reativas (*reactivas*). Isto justifica a tentativa do uso de agentes antioxidantes como estratégia de prevenção do câncer da pele. A combinação de agressões diretas e indiretas ao DNA pela radiação ultravioleta e outros agentes resulta na alteração dos genes responsáveis pela regulação do crescimento celular. Duas classes de genes são fundamentais no processo de desenvolvimento de um câncer. Os oncogenes,

que atuam (*actúan*) quando ativos, e os genes supressores tumorais, que têm um papel regulador, retardando o ciclo celular. A inativação destes últimos permite a proliferação das células malignas. Os genes supressores tumorais, por sua vez, podem ser subdivididos em dois grupos: os "gatekeepers", que inibem o ciclo e a divisão das células malignas, e os "caretakers", envolvidos (*involucrados*) com o reparo (*reparación*) do DNA.

O exemplo mais conhecido de um gene supressor tumoral envolvido na carcinogênese cutânea é o TP53. Suas mutações são encontradas em carcinomas espinocelulares, basocelulares e ceratoses actínicas. A proteína produzida por este gene (p53), aumenta em resposta ao efeito da luz solar, atuando na defesa contra o câncer por duas funções: as vias "guardiã do genoma", que interrompe o ciclo celular para que possa ocorrer o reparo; e a via de "correção de erros das células", responsável pela apoptose.

No carcinoma basocelular mutações em um outro gene supressor, o patched (PTC) têm sido observadas. A proteína produzida por este gene (PTC) é fundamental na parada do crescimento celular, por sua ação restritiva sobre outras proteínas, que são promotoras de proliferação.

A mutação mais encontrada no melanoma cutâneo é encontrada no gene supressor tumoral CDKN2A/p16ink4a que codifica proteínas com função supressora do crescimento celular. As mutações nestes genes são encontradas em melanomas familiares, melanomas primários múltiplos e melanomas esporádicos.

Em suma, a radiação ultravioleta é reconhecidamente o agente mais importante no desenvolvimento dos cânceres de pele. Sua ação pode ocorrer de várias maneiras: na ativação ou superexpressão de um oncogene; na produção de um oncogene alterado; na inativação de genes ou seus produtos que tenham participação como reguladores negativos na proliferação celular; ou alterando genes envolvidos nos mecanismos de reparo de DNA. Os recentes avanços obtidos pelos pesquisadores no campo da biologia molecular têm proporcionado uma melhor compreensão dos mecanismos envolvidos no processo de carcinogênese cutânea. As aplicações práticas decorrentes destes conhecimentos têm refletido (*reflejado*) positivamente na abordagem e tratamento dos cânceres de pele. Assim, é imperativo que estudantes e profissionais de diversas áreas médicas estejam atualizados sobre um tema tão relevante.

## Factores relacionados con la carga de la enfermedad en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica

José Luis Izquierdo

Hospital Universitario de Guadalajara, España



Izquierdo describe su artículo editado en *International Journal of Clinical Practice* 63(1):87-97, 2009.

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)

Guadalajara, España (*especial para SIIC*)

El objetivo de este estudio fue evaluar, en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), la carga de la enfermedad en condiciones de práctica clínica habitual y analizar su relación con factores clínicos y funcionales relacionados con la gravedad de la enfermedad, con factores culturales y socioeconómicos. Este estudio ha utilizado por primera vez el cuestionario CCQ en la práctica clínica, fuera del contexto de un ensayo clínico, en nuestro medio y en lengua castellana.

Se incluyeron 3 935 pacientes con EPOC (74% varones, edad media 67 años), de los cuales fueron excluidos 316 por no cumplir los criterios establecidos.

Los datos más relevantes del estudio son que la enfermedad afecta fundamentalmente a varones en edad adulta (más del 50% por encima de los 65 años) y no activos (23% son trabajadores activos). El 22.7% continúa fumando, especialmente los varones (24.4% vs. 18.1%). La mayoría de los pacientes (54%) tienen un diagnóstico de EPOC moderado en estadio II. La gravedad de la EPOC fue menor en las mujeres. El 29.6% de los varones presentan EPOC grave frente al 13.7% de las mujeres. El 65.1% presentó al menos una reagudización en el último año y un 36.6% fue hospitalizado por EPOC en ese mismo período. No se encontró una asociación entre el índice de masa corporal y el estadio de la EPOC.

La variable que más influyó en la carga de la enfermedad fue la escala de disnea, ya que al pasar de grado 1 a grado 5 la carga de la enfermedad aumenta en 1.78 puntos en el apartado de síntomas, 2.43 en el apartado de estado funcional y 1.53 en el emocional. La clasificación funcional de la EPOC también influyó significativamente en la carga de la enfermedad.

Las principales conclusiones del estudio son: a) en nuestro medio, la disnea y el grado de obstrucción al flujo aéreo son las variables clínicas que más se asocian con la carga de la enfermedad desde el punto de vista del paciente; b) a diferencia de lo que ocurre con los cuestionarios específicos de calidad de vida, su monitorización mediante el cuestionario CCQ permite evaluar al paciente de forma rápida, con la ventaja de que nos informa sobre su situación real.

rifampicina. La resistencia o sensibilidad disminuida a la ciprofloxacina se relaciona con mutaciones en la región determinante de resistencia a quinolonas (QRDR) del gen *gyrA*, además existen datos que apoyan la existencia de mecanismos de expulsión. Hasta el momento, la resistencia o la sensibilidad reducida a las quinolonas ha avanzado lentamente. No se han comunicado problemas de resistencia a la ceftriaxona, siendo la opción más segura para su uso en quimioprofilaxis. La espiramicina no es una opción adecuada aunque sigue siendo recomendada por la OMS.

 **Artículo completo:** [www.siic.info/saludiciencia/168/351.htm](http://www.siic.info/saludiciencia/168/351.htm)  
**Extensión aproximada:** 3 páginas

## Diagnóstico de las infecciones de vías urinarias



**Alberto González Pedraza Avilés**, Columnista Experto de SIIC  
**Institución:** Universidad Nacional Autónoma de México, Coyoacán, México

**Objetivos:** Determinar la prevalencia de infecciones de vías urinarias en pacientes de una clínica de primer nivel de atención y asociar la presencia de los diferentes microorganismos aislados con alguno de los factores de riesgo, así como determinar la sensibilidad y la especificidad de los principales síntomas asociados a infección de vías urinarias, y de los principales parámetros utilizados en la tira reactiva para su diagnóstico. **Material y métodos:** Estudio longitudinal, descriptivo y observacional, realizado en la Clínica de Medicina Familiar «Dr. Ignacio Chávez» en México DF. Se incluyeron 237 pacientes de ambos sexos, con edades entre 28 y 82 años. Se realizó un cuestionario confidencial y se tomó muestra de orina para examen general y urocultivo. **Resultados:** La prevalencia total de bacteriuria fue de 28.7%. Se encontraron diferencias estadísticas significativas entre pacientes sintomáticos y asintomáticos para *Candida*, enterobacterias, *G. vaginalis* y el total de casos positivos. Para el total de los microorganismos, se encontró asociación con el sexo, con infecciones urinarias y tratamientos previos. Los datos de sensibilidad y especificidad más altos se hallaron en presencia de poliquiuria con 88.2% y 92.9%, respectivamente. **Conclusiones:** La diversidad de los resultados obtenidos tanto en la prevalencia de microorganismos aislados, como en la utilidad de las pruebas diagnósticas, y que es confirmada en este trabajo, depende en buena medida de las características de la población de estudio, y de los medios de cultivo utilizados para la búsqueda y aislamiento de los microorganismos.

 **Artículo completo:** [www.siic.info/saludiciencia/168/352.htm](http://www.siic.info/saludiciencia/168/352.htm)  
**Extensión aproximada:** 6 páginas



## Cómo eliminar el círculo vicioso de la obesidad

**Adi Y Weintraub**, Columnista Experto de SIIC  
**Institución:** University of the Negev, Beer-Sheva, Israel

Las preocupaciones mundiales más tradicionales de la salud pública, es decir la desnutrición y las enfermedades infecciosas, han sido reemplazadas por el sobrepeso y la obesidad como principal factor de mala salud. En efecto, el sobrepeso y la obesidad son prevalentes y están en aumento en todo el mundo. Cerca de un tercio de las mujeres en edad reproductiva son clasificadas como obesas, y otro 25% de las mujeres de este grupo de edad tienen sobrepeso. Las tasas de resultados adversos perinatales y comorbilidades también se

encuentran en aumento. La obesidad materna previa al embarazo es un factor de riesgo importante de los resultados perinatales adversos. Se sabe que la obesidad se asocia con complicaciones obstétricas graves en la madre y el feto. La obesidad es un factor de riesgo para macrosomía, al igual que la diabetes pregestacional y gestacional, que también son más frecuentes entre las pacientes con sobrepeso y obesas. El tratamiento quirúrgico de la obesidad, es decir, la cirugía bariátrica, es un área de rápido crecimiento de la práctica quirúrgica actual. Esto refleja tanto la capacidad de los procedimientos de cirugía bariátrica para proporcionar una solución a un problema que de otro modo es irresoluble como la evolución de procedimientos más seguros y menos invasores. Es posible que la epidemia mundial de obesidad adolescente y del adulto no sólo sea el resultado de nuestro estilo de vida de actividad insuficiente y mala dieta. También puede ser propagada y reforzada en una etapa muy anterior de la vida por un medio metabólico anormal *in utero* durante la gestación. Como sabemos que el tratamiento del estilo de vida de la obesidad pocas veces tiene éxito a largo plazo, debemos considerar seriamente el tratamiento quirúrgico de la obesidad y las estrategias de prevención. La investigación futura debe concentrarse en el medio ambiente metabólico *in utero* después de la cirugía bariátrica como medio de restricción del ciclo vicioso de la obesidad. Además, se debe investigar el potencial de la terapia *in utero*, posiblemente a partir de medidas sobre el estilo de vida durante la gestación en la prevención de la obesidad fetal-neonatal.

 **Artículo completo:** [www.siic.info/saludiciencia/168/353.htm](http://www.siic.info/saludiciencia/168/353.htm)  
**Extensión aproximada:** 7 páginas

## Utilidad de la quimioterapia del cáncer pulmonar avanzado de células no pequeñas en ancianos

**Antonio Rossi**, Columnista Experto de SIIC  
**Institución:** «S.G. Moscati» Hospital, Avellino, Italia

El cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) es la principal causa de muerte asociada con el cáncer en el mundo y puede considerarse como característico de la ancianidad. La quimioterapia es el pilar principal del tratamiento, debido a que muchos pacientes se encuentran en un estadio avanzado de la enfermedad al momento del diagnóstico. En comparación con los más jóvenes, los pacientes ancianos toleran mal la quimioterapia a causa de la progresiva reducción de las funciones orgánicas y las enfermedades asociadas con la edad. Esto hace que los pacientes añosos frecuentemente no sean considerados elegibles para una quimioterapia agresiva basada en platino, el cual es el tratamiento estándar del CPCNP avanzado. A la fecha, en la práctica clínica, la quimioterapia con un solo agente, una droga de tercera generación, debe ser la opción recomendada para pacientes mayores no seleccionados con CPCNP avanzado. Sin embargo, la viabilidad de la quimioterapia basada en platino sigue siendo una cuestión no resuelta que debe probarse en estudios aleatorizados. Se debería dar una alta prioridad a la evaluación del papel que ocupan las llamadas terapias dirigidas mediante nuevas moléculas. Varios nuevos agentes biológicos se encuentran en diferentes etapas de investigación clínica en CPCNP avanzado y algunos de ellos han mostrado mejoras en varios parámetros. Su mejor tolerabilidad potencial los convierte en una alternativa atractiva para este subgrupo de pacientes. Incluso resulta obligatoria una evaluación geriátrica completa para la elección de un tratamiento individualizado del CPCNP en ancianos.

 **Artículo completo:** [www.siic.info/saludiciencia/168/354.htm](http://www.siic.info/saludiciencia/168/354.htm)  
**Extensión aproximada:** 10 páginas

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.

## Infección diseminada por *Mycobacterium malmoense* en un paciente con sida

Lilian María Mederos Cuervo

Centro Colaborador OPS/OMS, Laboratorio Nacional de Referencia e Investigaciones de Micobacterias y Tuberculosis, La Habana, Cuba

### Introducción

En 1977 se describió *Mycobacterium malmoense*, especie de crecimiento lento no cromogénica, perteneciente al Grupo III en la clasificación de Runyon; mayoritariamente se aísla de infecciones pulmonares, también como agente causal de linfadenitis. Durante algunas décadas esta especie se restringía geográficamente a Europa, pero después de la pandemia producida por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH), esta especie micobacteriana también se ha expandido geográficamente.<sup>1-4</sup>

El objetivo de este trabajo es describir el primer caso de infección respiratoria con infiltración hepática por *Mycobacterium malmoense* en un paciente cubano infectado por el virus de inmunodeficiencia humana.

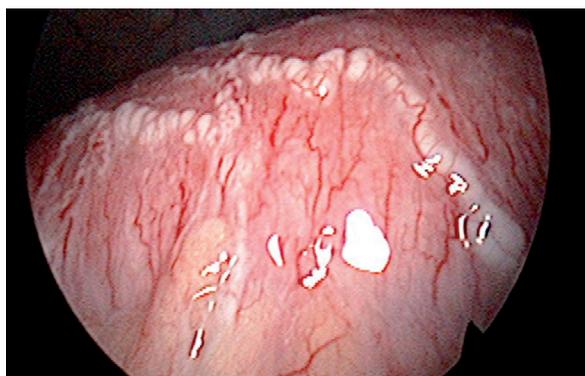
### Caso clínico

Paciente varón de 56 años de edad con antecedentes de asma bronquial, que ingresa en julio de 2003 en el Hospital Nacional de Referencia para la atención a pacientes con VIH/sida del Instituto de Medicina Tropical «Pedro Kourí» (IPK), con diagnóstico clínico de neumopatía inflamatoria bilateral y sospecha de infección por VIH (contacto sexual desprotegido con paciente diagnosticado VIH+). Se confirma diagnóstico de infección por VIH 1. Presentaba un recuento global de linfocitos T CD4+ de 390 células/mm<sup>3</sup>; se le tomaron repetidas muestras de esputo para descartar la presencia de bacilos ácido-alcohol resistentes (BAAR), los exámenes directos fueron negativos y la prueba cutánea de tuberculina tuvo lectura de 0 mm. Se impone tratamiento con antibióticos de amplio espectro lográndose resolución del cuadro respiratorio, egresa 2 semanas después sin ningún síntoma clínico.

En marzo de 2004 el recuento de linfocitos T CD4+ comenzó a descender hasta 92 células/mm<sup>3</sup> (4%) por lo que se decidió iniciar terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA) con zidovudina, lamivudina e indinavir. El paciente ingresa nuevamente en junio de ese mismo año con diarrea crónica y poca respuesta al tratamiento antirretroviral. Se comprueba mala adhesión a la TARGA, por lo que se realiza cambio de tratamiento utilizando estavudina, lamivudina y nevirapina. Durante el período 2004 a 2006 continuó presentando diarrea crónica intermitente y varios procesos respiratorios a repetición que mejoraban con tratamiento antimicrobiano. Los diferentes exámenes directos y de cultivo de la muestra de esputo en busca de BAAR siguieron dando resultado negativo.

En septiembre de 2006, por cultivo de una muestra de esputo se detecta presencia de BAAR, con codificación 6, por lo que reingresó en nuestro hospital esta vez con tos húmeda, fiebre y disnea. Al examen físico se constataban crepitantes en ambas bases pulmonares, además de una acentuada ictericia y hepatomegalia. La radiografía de tórax puso de manifiesto un infiltrado de aspecto inflamatorio en ambas bases pulmonares y discreto ensanchamiento del mediastino. Los exámenes complementarios dieron los siguientes resultados: Hb 98 g/l; leucocitos 3.1x10<sup>9</sup>/l; eritrosedimentación 72 mm/h; TGP 103 U/l; TGO 159 U/l; bilirrubina total 32 mmol/l; bilirrubina directa 19 mmol/l; LDH 262 U/l; creatinina 88 μmol/l; urea 6.4 mmol/l; colesterol 93 mg%; glucemia 4.1 mmol/l; Ags HVB (+); Age HVB (+); Ac HVC (+); recuento de células T CD4+ 76 cel/mm<sup>3</sup> (5%) y carga viral 280 000 copias/ml. Se realizó además ultrasonido abdominal que demostró la presencia de hepatomegalia con marcado aumento de la ecogenicidad hepática. Se inició tratamiento para tuberculosis pulmonar con isoniazida, rifampicina, pirazinamida y etambutol y nuevamente se cambió la TARGA por tenofovir, lamivudina y saquinavir + ritonavir.

Participaron en la investigación: C. Fonseca, L. Valdés, D. Pérez, O. Pomier, E. Montoro; Centro Colaborador OPS/OMS; Hospital Nacional de Referencia para la atención a pacientes VIH/SIDA, La Habana, Cuba

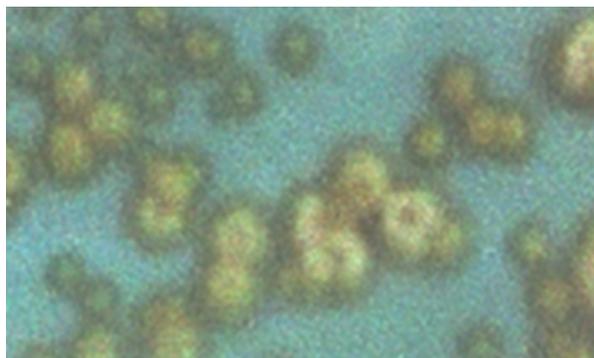


**Figuras 1 y 2.** Imágenes tomadas durante la realización de la laparoscopia, el hígado mostró un aspecto macroscópico compatible con infiltración por micobacterias y cirrosis micronodular, con microgranulaciones blanquecinas que semeja azúcar espolvoreada en la superficie hepática en el paciente con micobacteriosis diseminada.

Tres semanas después de iniciado el tratamiento, el paciente había experimentado sólo una muy ligera mejoría clínico-radiológica, los síntomas hepáticos siguieron y se decide realizar una laparoscopia en la cual el hígado mostró un aspecto macroscópico compatible con infiltración por micobacterias y cirrosis micronodular; se tomó biopsia de tejido, la cual se envió al Laboratorio Nacional de Referencia e Investigaciones de TB y Micobacterias del IPK, para descartar la presencia de BAAR para ser cultivada (Figuras 1 y 2).

Todas las muestras de esputo y la de biopsia de tejido hepático fueron tratadas según las técnicas diagnósticas establecidas, los cultivos fueron incubados a 37°C. Las lecturas de los cultivos se realizaron cada 7 días. A partir de las 3-4 semanas se obtuvo en todos los tubos de cultivo el aislamiento de colonias no pigmentadas de crecimiento lento, la codificación de los cultivos osciló entre 4 y 7 (Figura 3).

Para detectar la presencia de BAAR se realizó tinción de Ziehl-Neelsen a partir de las colonias. Para la clasificación e identificación de la cepa aislada se utilizaron pruebas bioquímicas convencionales. Para la confirmación diagnóstica se utilizó el análisis del patrón de las fracciones de ácidos micólicos micobacterianos mediante la utilización de la técnica de cromatografía en capa delgada, según recomienda la literatura.<sup>1-5</sup> La cepa micobacteriana aislada fue clasificada como perteneciente al Grupo III de Runyon e identificada como *Mycobacterium malmoense*. Este diagnóstico fue confirmado cuando el patrón de las fracciones de ácidos micólicos que se obtuvo fue de: alfa micolato y cetomicolato, además de la mancha característica de los ésteres metílicos de ácidos grasos.<sup>6</sup> A partir de los resultados obtenidos por el laboratorio



**Figura 3.** Aislamiento de colonias no pigmentadas de crecimiento lento a partir del cultivo en medio de Löwenstein-Jensen, la codificación de los cultivos osciló entre 4 y 7.

de micobacteriología se suspende tratamiento antituberculoso y se inicia tratamiento específico con claritromicina 500 mg/12 h, rifampicina 600 mg/24 h, etambutol 15 mg/kg de peso/24 h y ciprofloxacina 500 mg/12 h. Se asocia además interferón gamma recombinante y ribavirina al tratamiento, pues la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para virus de hepatitis C también fue positiva.

El 2 de enero de 2007 el paciente ingresa en nuestra institución para realizar un nuevo chequeo clínico, ya estaba completamente asintomático y con mejoría significativa de las pruebas de función hepática y la radiografía de tórax mostraba la reabsorción total de todas las lesiones inflamatorias.

#### ■ Discusión

Durante muchos años la descripción de enfermedades producidas por micobacterias no tuberculosas, atípicas, ambientales u oportunistas era casi anecdótica. Este concepto cambia a partir de las últimas décadas, hoy en día son entidades muy frecuentes, a partir del incremento mundial de pacientes inmunodeficientes después de la aparición de la pandemia del sida.<sup>7</sup> Las micobacterias atípicas, ambientales u oportunistas están ampliamente distribuidas en el medio ambiente, sobre todo en el agua y en la tierra, sus principales reservorios. La transmisión persona a persona es rara, y los mecanismos de transmisión más aceptados son la aerosolización de microorganismos del medio ambiente, en la afección respiratoria, y su ingestión por vía digestiva, en el caso de la linfadenitis en niños y en las formas diseminadas de los pacientes con sida.

En una gran mayoría de los países desarrollados se ha descrito un aumento importante en la incidencia de micobacteriosis por micobacterias ambientales u oportunistas, incluso en niños; esto se ha relacionado con diferentes factores como el incremento en la prevalencia de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, la mejora de las técnicas de diagnóstico, la naturaleza de los microorganismos, el aumento del reconocimiento clínico de la enfermedad y de su descripción en pacientes inmunocomprometidos, con neoplasias,

receptores de trasplantes, por la administración de esteroides y sobre todo por el advenimiento de la epidemia del VIH.<sup>7-11</sup>

Datos epidemiológicos demuestran que en estos últimos años ha habido un significativo incremento de la incidencia de micobacteriosis por gérmenes oportunistas, no sólo en pacientes infectados por el virus de inmunodeficiencia humana sino también en los pacientes VIH negativos. Las formas clínicas más frecuentes son las pulmonares; sin embargo, específicamente en este grupo de riesgo, son también frecuentes las manifestaciones extrapulmonares e infecciones diseminadas, precisamente por el deterioro de su barrera inmunitaria.<sup>11-14</sup>

Los pacientes VIH positivos suelen presentar formas diseminadas, los raros casos con enfermedad localizada acostumbra a tener una mejor situación inmunitaria, aunque debemos destacar que desde la introducción del tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA) es posible encontrar formas de enfermedad menos agresivas, por lo que se hace evidente que si se mejora el estado inmunitario de los enfermos en general, sean o no VIH positivos, mejorará también la respuesta terapéutica a las infecciones por micobacterias ambientales u oportunistas y la supervivencia. En pacientes con tratamiento antirretroviral también se han descrito presentaciones clínicas atípicas que característicamente aparecen en las primeras semanas de tratamiento. La infección micobacteriana suele manifestarse con fiebre elevada y progresivamente se desarrollan linfadenopatías cutáneas o viscerales y, ocasionalmente, hepatitis, osteomielitis o infecciones pulmonares o gastrointestinales localizadas; estas manifestaciones se describen dentro de las llamadas enfermedades de reconstrucción inmunitaria. El diagnóstico de confirmación de estas infecciones requiere el aislamiento del agente causal a partir de alguna muestra clínica.<sup>14-18</sup>

En la literatura han sido varios los informes de micobacteriosis producidas por *Mycobacterium malmoense*; a pesar de que esta especie no es de las de mayor índice de aislamiento, casi siempre *M. malmoense* se ha descrito asociada a pacientes con algún tipo de inmunocompromiso en cuadros clínicos respiratorios; sin embargo, en los niños esta especie ha sido mayormente asociada a cuadros de linfadenitis.<sup>11,17-21</sup>

Este estudio reafirma la importancia de fusionar los métodos convencionales establecidos para la clasificación e identificación micobacteriana con métodos diagnósticos alternativos como es el estudio del patrón de las fracciones de ácidos micólicos, pues esta herramienta aporta una reafirmación diagnóstica.<sup>2,4,6</sup>

Se recomienda mantener especial interés en todos los aislamientos micobacterianos en pacientes inmunodeficientes, y merece que los clínicos comiencen a sospechar de estos patógenos oportunistas, para solicitar su aislamiento, y en especial en los pacientes VIH positivos, pues por el deterioro de su barrera de defensa, las consecuencias clínicas en ellos son impredecibles y en muchos casos mortales.

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

**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

- Schröder KH, Juhlin I. *Mycobacterium malmoense* sp. Nov Int J Syst Bacteriol 27:241-246, 1977.
- Casal M, Guerrero A, Martín N, Moreno S, Nogales MC. Diagnóstico microbiológico de las infecciones por micobacterias. En: Picazo JJ, editor. Procedimientos en microbiología clínica, Servicio de Publicaciones, Facultad de Medicina, Universidad de Córdoba, pp. 20-22, 1999.
- Portaels F, Deneb M, Larsson L. Pulmonary disease caused by *Mycobacterium malmoense*. Comments on the possible origin of infection and methods for laboratory diagnosis. Tubercle 72:218-222, 1991.
- Medina MV, Sauret J, Caminero JA. Enfermedades producidas por micobacterias ambientales. Méd Clin 113:621-630, 1999.
- Cosma CL, Sherman DR, Ramakrishnan L. The secret lives of the pathogenic mycobacteria. Annu Rev Microbiol 57:641-676, 2003.
- Leite CQF, Souza CWO, Leite SRA. Identification of mycobacteria by thin layer chromatographic analysis of mycolic acid and conventional biochemical method: Four years of experience. Mem Inst Oswaldo Cruz 93:801-805, 1998.
- Casal M. Cómo denominar a las micobacterias diferentes a *Mycobacterium tuberculosis* y a *Mycobacterium leprae*. Enferm Infecc Microbiol Clin 21:296-298, 2003.
- Brown-Elliott BA, Wallace RJ. Clinical and taxonomic

- status of pathogenic nonpigmented or latepigmented rapidly growing mycobacteria. Clin Microbiol Rev 15:716-746, 2002.
- Fabbri J, Welge-Lüssen A, Frei R, Zimmerli W. *Mycobacterium malmoense* bei einem Kind: Fallbeschreibung und differential diagnose der zervikalen Lymphadenitis und Lymphadenopatients. Schweiz Med Wochenschr 123:1756-1761, 1993.
- Olsen RJ, Cernoch PL, Land GA. Mycobacterial synovitis caused by slow-growing nonchromogenic species: eighteen cases and a review of the literature. Arch Pathol Lab Med 130:783-791, 2006.
- Baquero-Artigao F. Infección pediátrica por micobacterias no tuberculosas. An Pediatr (Barc) 5:458-466, 2005.
- Schmoor P, Descamps V, Lebrun-Vignes B, Crack B, Grossin M, Nouhouay A, Balach S. *Mycobacterium malmoense* cutaneous infection in an immunocompetent patient. Ann Dermatol Venereol 128:139-40, 2001.
- Chocarra A, González-López A, Breznes MF, Ricart A. Disseminated infection due to *Mycobacterium malmoense* in a patient infected with human immunodeficiency virus. Clin Infect Dis 19:203-204, 1994.
- Connolly MJ, Magee JG, Hendrick DJ, Jenkins PA. *Mycobacterium malmoense* in the north-east of England. Tubercle 66:211-217, 1985.

- Hoffner SE, Henriques B, Petrini B, Källénus G. *Mycobacterium malmoense*: An easily missed pathogen. J Clin Microbiol 29:2673-2674, 1991.
- Cosma CL, Sherman DR, Ramakrishnan L. The secret lives of the pathogenic mycobacteria. Annu Rev Microbiol 57:641-76, 2003.
- Mederos LM, González D, Pérez Daniel, Paneque A, Montoro EH. Linfadenitis causada por *Mycobacterium malmoense* en paciente infectado con el virus de inmunodeficiencia humana. Rev Chil Infect 21:229-231, 2004.
- Mederos LM, Frantz JL, Perovani MA, Montoro EH. Identificación de micobacterias no tuberculosas en pacientes VIH/SIDA por métodos convencionales y de las fracciones de los ácidos micólicos. RSMV 27:50-53, 2007.
- Maddock C, Pariente CM. How does stress affect you? An overview of stress, immunity, depression and disease. Epidemiol Psychiatr Soc 10:153-162, 2001.
- Randall J, Olsen MD, Cernoch MT, Geoffrey A. Mycobacterial synovitis caused by slow-growing nonchromogenic species: eighteen cases and a review of the literature. Arch Pathol Lab Med 6:783-791, 2006.
- Martínez-Moragón E, Menéndez R, Palasi P, Santos M, López Aldegue. Enfermedades por micobacterias ambientales en pacientes con y sin infección por el VIH: características epidemiológicas, clínicas y curso evolutivo. Arch Bronconeumol 37:281-286, 2001.