

## La artritis de la poliarteritis nodosa cutánea en niños se relaciona con la infección por estreptococos



Carlos Alonso, «Jugete rabioso», acrílico, 140 x 100 cm, 1967.

«La artritis es un signo frecuente en la poliarteritis nodosa; sus características clínicas (poliartritis aguda que afecta grandes articulaciones, fiebre, nódulos subcutáneos) y su relación con el estreptococo pueden inducir a una confusión diagnóstica con la fiebre reumática.»

Ricardo A. G. Russo, Columnista Experto (especial para SIIC), Buenos Aires, Argentina. Pág. 342

### Editorial

**La producción científica argentina debe editarse en medios locales especializados**

Rafael Bernal Castro, Buenos Aires, Argentina. Pág. 314

### Expertos invitados

#### Revisiones

**Aumento de la exhalación de peróxido de hidrógeno y de la interleuquina 18 circulante en la tuberculosis pulmonar**

Silwia Kwiatkowska, Lodz, Polonia. Pág. 317

**La desregulación del complemento influye en el pronóstico de los niños trasplantados por síndrome urémico hemolítico**

Alejandra Rosales, Innsbruck, Austria. Pág. 320

**Lugar de los antipsicóticos de segunda generación en el tratamiento del trastorno bipolar**

Salvatore Gentile, Salerno, Italia. Pág. 325

**Describen la utilidad de la resonancia magnética en el diagnóstico del cáncer de cérvix**

Mar F. Jiménez de la Peña, Madrid, España. Pág. 330

**Mielopatías agudas não compressivas**

Andrei Fernandes Joaquim, Campinas, Brasil. Pág. 334

#### Originales

**Incremento del factor de crecimiento transformante  $\beta$  en las lesiones de vías biliares luego de la colecistectomía**

José Manuel Hermosillo Sandoval, Guadalajara, México. Pág. 338

**La artritis de la poliarteritis nodosa cutánea en niños se relaciona con la infección por estreptococos**

Ricardo A. G. Russo, Buenos Aires, Argentina. Pág. 342

**La resección transuretral de próstata bajo anestesia local y sedación es segura y bien tolerada**

Pedro Navalón Verdejo, Valencia, España. Pág. 347

**Destacan la utilidad del mapeo de superficie corporal en la pesquisa de la enfermedad coronaria**

Frantisek Boudik, Praga, República Checa. Pág. 352

#### Entrevistas a Expertos

**«Ante problemas comunes, no sentimos tener fronteras políticas»**

Dr. Guillermo Cortés Muñoz, Arica, Chile. Pág. 357

#### Papelnet SIIC

**Los programas educativos para diabéticos también son útiles en zonas rurales**

Antonio Hernández Torres, Teruel, España. Pág. 360

**Crónicas de autores.** Pág. 365

Más Papelnet SIIC, pág. 360-362

**Casos clínicos.** Pág. 370



## Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC)

SIIC edita, en castellano y portugués, información científica relacionada con la medicina y la salud.

Cuenta con la experiencia y organización necesarias para desplegar su labor, reconocida por profesionales, entidades oficiales, asociaciones científicas, empresas públicas y privadas de la región y el mundo.

Sus consejeros y colaboradores son expertos de reconocida trayectoria internacional que califican los acontecimientos científicos destacando

SIIC edita, em espanhol e português, informação científica relacionada com a medicina e a saúde.

Sua experiência e organização são amplamente reconhecidas por profissionais, entidades oficiais, associações científicas, empresas públicas e privadas da região e do resto do mundo.

Seus conselheiros e colaboradores são especialistas com uma trajetória internacional reconhecida que avaliam os acontecimentos científicos destacando os mais importantes entre a grande oferta de informação.

SIIC publishes in Spanish and Portuguese, scientific information on medicine and healthcare.

SIIC has the experience and organization needed for this accomplishment, acknowledged by professionals, government agencies, scientific institutions, government enterprises, and international and regional private companies.

The board members and collaborators that belong to SIIC, are experts of world-renown careers that review scientific research and information highlighting whatever is outstanding among the wide offering of available information.

SIIC publishes original and novel manuscripts written by prestigious researchers who have been specially invited.

SIIC promotes scientific research among the countries of the region, and contributes to its diffusion through its own media and related scientific institutions.

SIIC holds a selected editorial staff of physicians trained in objective writing techniques.

SIIC created in 1992, the International Net of Scientific Correspondents. Currently, more than 200 professionals form part of this Net. Their assignment is to gather information where and when it occurs.

SIIC is in contact with leading and authoritative scientific media in order to obtain timely specialized reports.

SIIC is pioneer in the development of data processing systems meant for the products and developments of the latest scientific information.

SIIC generated innovative productions such as Trabajos Distinguidos, Index Internacional, Temas Maestros, SIICDis, Sorpresas de Medicina, SIIC En Línea, Salud(i)Ciencia, Acontecimientos Terapéuticos, the news agency Sistema de noticias Científicas, Círculo de Lectores, Actualización, SIIC *En Internet* ([www.siicsalud.com](http://www.siicsalud.com), [www.saludpublica.com](http://www.saludpublica.com), [www.siicginecologia.com](http://www.siicginecologia.com)).

SIIC En Internet is the tangible accomplishment of the permanent development and evolution of the organization.

Versión en inglés, colaboración:  
Dr. Rosa María Hermitte  
Directora PEMC SIIC

los principales entre la oferta masiva de información.

Publica artículos originales e inéditos escritos por prestigiosos investigadores, expresamente invitados.

Promociona la producción de la investigación científica en el ámbito de los países de la región. Contribuye a su difusión por los medios propios y de otras entidades científicas.

Dispone de un escogido comité de médicos redactores perfeccionado en técnicas de redacción objetivas.

Publica artigos originais e inéditos escritos por prestigiosos investigadores, especialmente convidados.

Promove a investigação científica no âmbito dos países da região. Contribui para sua difusão através de meios próprios e de outras entidades científicas.

Dispõe de um seleto comitê de médicos redatores especializados em técnicas de redação objetiva.

Em 1992 cria a Rede Internacional de Correspondentes Científicos, atualmente constituída por mais de 200 profissionais que selecionam a

SIIC veröffentlicht wissenschaftliche Information über Medizin und Gesundheit in spanischer und portugiesischer Sprache.

Verfügt über die notwendige Erfahrung und Organisation, um ihre Arbeit zu vollbringen, die von Sachverständigen, offizielle Vereinigungen, wissenschaftliche Vereine, öffentliche und private Unternehmen der Region und der Welt anerkannt ist.

Die Berater und Mitarbeiter der SIIC sind Experte mit anerkanntem internationalen Lebenslauf, sie qualifizieren wissenschaftliche Forschung und Information um von dem vielfältigen Informationsangebot nur das Wesentliche herauszufiltern.

SIIC veröffentlicht originale und neu erschienene Artikel von angesehenen Experten, die zu diesem Zweck ausdrücklich aufgefordert werden.

SIIC fördert wissenschaftliche Forschung in den Ländern der Region, deren Verbreitung sie durch eigene Medien, und mit Hilfe wissenschaftlicher Vereine betreibt.

SIIC verfügt über einen auserwählten Verfasserausschuss von Ärzten, der mit objektiver Redaktionstechnik ausgebildet wird. Gründet im Jahre 1992 das Internationale Netz wissenschaftlicher Vertreter, dem heute über 200 Fachleute angehören. Ihre Aufgabe ist es, neue wissenschaftliche Information an Ort und Stelle aufzugreifen.

Hält ständigen Kontakt zu strategischen wissenschaftlichen Medien, um unverzüglich die spezialisierte Information für die erforderlichen Aktivitäten zu erhalten.

Ist Pionier in der Entwicklung von Informationssystemen, die zur unverzüglichen Aufnahme und Verteilung aktualisierter wissenschaftlicher Information dienen.

Erschuf neue Werke wie Trabajos Distinguidos, Index Internacional, Temas Maestros, SIICDis, Sorpresas de Medicina, SIIC En Línea, Salud (i) Ciencia, Acontecimientos Terapéuticos, agencia Sistema de Noticias Científicas, Círculo de Lectores, Actualización, SIIC *En Internet* ([www.siicsalud.com](http://www.siicsalud.com), [www.saludpublica.com](http://www.saludpublica.com), [www.siicginecologia.com](http://www.siicginecologia.com)).

SIIC im Internet ist ein Beispiel für die ständige Entwicklung und Evolution die diese Organisation kennzeichnen.

Versión en alemán, colaboración:  
Dr. Emilio Schlump  
Columnista Experto SIIC

Constituyó en 1992 la Red Internacional de Corresponsales Científicos, actualmente integrada por más de 200 profesionales, cuya misión es recoger información en el lugar y momento en que se produce.

Se relaciona con los medios científicos estratégicos para obtener sin demora las comunicaciones especializadas que sus actividades requieren.

Es pionera en la generación de sistemas informatizados para la producción y distribución instantánea de información científica.

informação no lugar e momento em que ela se produz.

SIIC relaciona-se com os meios científicos estratégicos para obter, rapidamente, as informações especializadas necessárias as suas atividades.

É pioneira na geração de sistemas informatizados para a produção e distribuição instantânea de informação científica.

Criou obras inovadoras como Trabalhos Destacados, Index Internacional, Temas Maestros, SIICDis, Sorpresas de Medicina, SIIC

La SIIC ha l'esperienza e l'organizzazione necessaria per questo compito, è riconosciuta da professionisti, agenzie di governo, istituzioni scientifiche, aziende governative e compagnie private regionali ed internazionali.

I membri del Consiglio e i collaboratori che fanno parte della SIIC sono esperti di fama mondiale che esaminano la ricerca e l'informazione scientifica evidenziando ciò che è rilevante tra l'ampia offerta dell'informazione disponibile.

La SIIC pubblica manoscritti originali e nuovi, scritti da prestigiosi ricercatori che sono stati specificamente invitati a scrivere sull'argomento. La SIIC promuove la ricerca scientifica tra i paesi della regione e contribuisce alla sua diffusione attraverso i propri mezzi di comunicazione e le istituzioni scientifiche affiliate.

La SIIC è composta da uno staff editoriale di medici selezionati, esperti nelle materie che sono oggetto di pubblicazione.

La SIIC è stata creata nel 1992 dalla rete internazionale di corrispondenti scientifici. Oggi, più di 200 professionisti fanno parte di questa rete. Il loro compito è quello di raccogliere informazioni dove e quando vengono riportate.

La SIIC è in contatto con i principali e più autorevoli mezzi di comunicazione scientifica allo scopo di ottenere in breve tempo reports specializzati.

La SIIC è pioniera nello sviluppo di sistemi di elaborazione dei dati per la produzione e la divulgazione della più recente informazione scientifica.

La SIIC ha costituito innovativi sistemi quali Trabajos Distinguidos, Index Internacional, Temas Maestros, SIICDis, Sorpresas de Medicina, SIIC En Línea, Salud(i)Ciencia, Acontecimientos Terapéuticos, agencia Sistema de Noticias Científicas, Círculo de Lectores, Actualización, SIIC *En Internet* ([www.siicsalud.com](http://www.siicsalud.com), [www.saludpublica.com](http://www.saludpublica.com), [www.siicginecologia.com](http://www.siicginecologia.com)).

La presenza della SIIC in Internet con un suo sito è una tangibile conferma dello sviluppo permanente e dell'evoluzione dell'organizzazione.

Versión en italiano, colaboración:  
Prof. Salvatore Dessole  
Columnista Experto SIIC

Creó obras innovadoras como Trabajos Distinguidos, Index Internacional, Temas Maestros, SIICDis, Sorpresas de Medicina, SIIC En Línea, Salud(i)Ciencia, Acontecimientos Terapéuticos, agencia Sistema de Noticias Científicas, Círculo de Lectores, Actualización, SIIC *En Internet* ([www.siicsalud.com](http://www.siicsalud.com), [www.saludpublica.com](http://www.saludpublica.com), [www.siicginecologia.com](http://www.siicginecologia.com)).

SIIC En Internet es la expresión concreta de la evolución y desarrollo permanente de la organización.

En Línea, Salud(i)Ciencia, Acontecimientos Terapéuticos, agência Sistema de Noticias Científicas, Círculo de Lectores, Actualización, SIIC *En Internet* ([www.siicsalud.com](http://www.siicsalud.com), [www.saludpublica.com](http://www.saludpublica.com), [www.siicginecologia.com](http://www.siicginecologia.com)).

SIIC En Internet é a expressão concreta da evolução e desenvolvimento permanente da organização.

Versión en português, colaboración:

Nelson P. Bressan  
Secretario de Redacción SIIC  
(portugués)

La SIIC édite, en espagnol et en portugais, information scientifique en relation avec la médecine et la santé.

La SIIC possède l'expérience et l'organisation nécessaires pour développer ses activités. Elle est reconnue par des professionnels, des organisations gouvernementales, des sociétés scientifiques, ainsi que par des entreprises publiques et privées régionales et mondiales.

Ses conseillers et collaborateurs sont des experts reconnus internationalement. Ils qualifient les événements scientifiques et sélectionnent les plus importants parmi la littérature internationale.

Publie des articles originaux et inédits rédigés par des investigateurs de prestige, invités à cette occasion.

Stimule la recherche scientifique dans l'Amérique Latine. Participe à la diffusion des informations scientifiques.

Dispose d'un comité de rédaction médical qualifié.

Depuis 1992 dispose d'un réseau international de correspondants scientifiques, composé actuellement de 200 professionnels. Leur rôle est de recueillir rapidement des informations où s'est produit l'événement.

La SIIC est en étroite relation et communication avec des institutions hautement spécialisées.

La SIIC est en étroite relation et communication avec des institutions hautement spécialisées.

A créée des ouvrages innovants tels que: Trabajos Distinguidos, Index Internacional, Temas Maestros, SIICDis, Sorpresas de Medicina, SIIC En Línea, Salud(i)Ciencia, Acontecimientos Terapéuticos, agence Sistema de Noticias Científicas, Círculo de Lectores, Actualización, SIIC *En Internet* ([www.siicsalud.com](http://www.siicsalud.com), [www.saludpublica.com](http://www.saludpublica.com), [www.siicginecologia.com](http://www.siicginecologia.com)).

SIIC En Internet est l'expression concrète de l'évolution et du développement de cette société d'édition.

Versión en francés, colaboración:  
Dr. Juan Carlos Chachques  
Director Oficina Científica SIIC Paris

# Salud Ciencia

órgano de la

Sociedad Iberoamericana de Información Científica  
(SIIC)

Año XVII, Volumen 17, Número 4 - Marzo 2010

Publicación disponible en  
[www.siicsalud.com/main/salicienew.htm](http://www.siicsalud.com/main/salicienew.htm)

Salud(i)Ciencia es indizada por

Embase, Scopus, Elsevier Bibliographic Databases, Science Citation Index Expanded (SciSearch) y Journal Citation Reports/Science Edition (Thomson Scientific), Base de Datos LILACS, Latindex, Catálogo Latindex, Ulrich's Periodical Directory, SIIC *Data Bases* y otras.



**Sociedad Iberoamericana  
de Información Científica**

Buenos Aires - Madrid - México DF - San Pablo - Barcelona

## Misión y Objetivos

Salud(i)Ciencia publica artículos originales, revisiones, casos clínicos, crónicas objetivas, entrevistas y otros documentos en los que participan reconocidos investigadores de la región y el mundo. Adhiere a los principales consensos y requisitos internacionales que regulan la producción autoral y editorial de documentación científica biomédica.

Somete su contenido a revisión científica editorial, externa e interna. Incluye la breve sección *Colegas informan* en la que se editan resúmenes de novedades seleccionadas provistas por editoriales colegas del mundo.

Salud(i)Ciencia fomenta la actualización y formación científica continua de la comunidad médica de habla hispana y portuguesa. Promociona y divulga la investigación regional en medicina y salud. Edita aquellos trabajos cuya calidad es confirmada por los profesionales asesores que intervienen en la selección y juzgamiento de los documentos que se publican.

La revista Salud(i)Ciencia invita a destacados autores de todo el mundo, especialistas en materias de interés para los colegas de habla hispana y portuguesa, para que presenten sus estudios inéditos a la amplia comunidad biomédica que representa. Las investigaciones escritas en inglés, luego de aprobadas, son traducidas al castellano o portugués por profesionales integrantes del cuerpo de traductores especializados de la institución. Los artículos son sometidos a controles de calidad que aseguran su fidelidad a los textos originales.

Salud(i)Ciencia promociona el castellano y el portugués por ser las lenguas predominantes de Iberoamérica, considerándolas irremplazables en la transmisión y comprensión unívoca para el estudio y actualización científica de la mayoría de los profesionales que habitan la región.

El contenido científico de Salud(i)Ciencia es responsabilidad de los autores que escribieron los textos originales. Las empresas e instituciones que contratan las páginas donde se publican los avisos publicitarios son únicos responsables de la información que contienen.

Las obras de arte de la presente edición han sido seleccionadas de SIIC *Art Data Bases*

Pág. 374 - Antonio Sibellino, "Nacimiento", yeso, 1941; pág. 376 - Jesús Márquez Cervantes, "La raíz del corazón", acrílico sobre tela, 2007; pág. 378 - Fidolo Alfonso González Camargo, "Niña campesina" (detalle), óleo sobre cartón, ca. 1917; pág. 382 - Eduardo Hoffmann, "Peso pluma" (detalle), acrílico/relieve en papel, 1984



Información adicional en [www.siicsalud.com](http://www.siicsalud.com):  
otros autores, conflictos de interés, etc.



Artículo completo en [www.siic.info](http://www.siic.info)

SIIC publica ocho números por volumen comprendido entre marzo y abril del año siguiente. Los ejemplares se distribuyen por correo aéreo o de superficie a los suscriptores de Iberoamérica y el *Resto del Mundo*.

### Suscripción anual

Argentina (pesos argentinos): Institucional, \$ 310; Profesionales, \$ 380; Residentes, \$ 180.

Países del Mercosur: Institucional, u\$s 250; Profesionales, u\$s 180; Residentes, u\$s 140.

Iberoamérica: Institucional, u\$s 430; Profesionales, u\$s 310; Residentes, u\$s 250.

Resto del mundo: Institucional, u\$s 660; Profesionales, u\$s 540; Residentes, u\$s 480.

Los pagos pueden efectuarse mediante tarjetas de crédito de circulación internacional y por medio de transferencias o giros bancarios. Para mayor información comunicarse con Investigación+Documentación S.A., empresa responsable, productora gráfica y propietaria de Salud(i)Ciencia y representante comercial exclusiva de SIIC: [i+d@siicsalud.com](mailto:i+d@siicsalud.com), tel.: +54 11 4343 5767.

Los valores de las suscripciones incluyen todos los gastos de envío.

### Reproducciones de contenido

Las fotocopias o reproducción del contenido parcial o total de Salud(i)Ciencia están permitidas para uso exclusivamente personal en la medida que el solicitante respete la legislación nacional e internacional de derechos de autor.

Los interesados que requieran múltiples reproducciones o copias sistemáticas de artículos o segmentos de la revista Salud(i)Ciencia, con fines comerciales, educativos o personales, deberán comunicarse previamente con Investigación+Documentación S.A.: [i+d@siicsalud.com](mailto:i+d@siicsalud.com), tel.: +54 11 4343 5767.

Rafael Bernal Castro  
Director Editorial

Prof. Rosa María Hermitte  
Directora PEMC-SIIC

Dr. Marcelo Corti  
Dirección Científica

## Consejo Editorial (Editorial Board)

Programa SIIC de Educación Médica Continuada (PEMC-SIIC)

**Prof. Dr. Elías N. Abdala**, Psiquiatría, Psiconeuroendocrinología. Profesor Titular Universidad del Salvador, Buenos Aires (BA), Argentina (Arg.).

**Dr. Miguel Allevato**, Dermatología. Profesor Titular de Dermatología, Fundación Barceló, BA, Arg.

**Prof. Dr. Michel Batlouni**, Cardiología. Professor de Pós-Graduação em Cardiologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, San Pablo, Brasil.

**Prof. Dr. Pablo Bazerque**, Medicina Farmacéutica. Profesor Extraordinario Emérito, Universidad de Buenos Aires (UBA), BA, Arg.

† **Prof. Dr. Carlos Bertolasi**, Cardiología. Académico Titular de la Academia Nacional de Medicina, BA, Arg. Consultor Honorario de SIIC.

**Dra. Daniela Bordalejo**, Psiquiatra, BA, Arg. Coordinadora Científica Colección Trabajos Distinguidos (TD) Salud Mental.

**Dr. Itzhak Brook**, Profesor de Pediatría, Departamento de Pediatría, Georgetown University School of Medicine, Washington DC, EE.UU.

**Dr. Oscar Bruno**, Endocrinólogo. Profesor Titular Consulto de Medicina, Facultad de Medicina, UBA, BA, Arg. Director Científico TD Neuroendocrinología.

**Prof. Emérito Dr. Alfredo Buzzi**, Medicina Interna. Decano de la Facultad de Medicina, UBA, BA, Arg.

**Dr. Rafael Castro del Olmo**, Traumatología. Hospital Universitario de la Clínica de la Virgen de la Macarena, Sevilla, España.

**Dr. Juan C. Chachques**, Cirugía Cardiovascular. Director de Investigación Clínica y Quirúrgica del Departamento de Cirugía Cardiovascular de los Hospitales Pompidou y Broussais, París, Francia

**Prof. Dr. Reinaldo Chacón**, Oncología. Director Académico, Jefe Servicio de Oncología Clínica, Instituto Alexander Fleming, BA, Arg.

**Dr. Boonsri Chanrachakul**, Profesor Adjunto y Consultor, Especialista en Medicina Materno Fetal. Division of Maternal Fetal Medicine, Department of Obstetrics and Gynaecology, Faculty of Medicine, Ramathibodi Hospital, Mahidol University, Bangkok, Tailandia

**Dr. Luis A. Colombato**, Gastroenterología, Hepatología. Jefe del Servicio de Gastroenterología, Hospital Británico de Buenos Aires, BA, Arg.

**Prof. Dr. Marcelo Corti**, Infectología. Jefe de División VIH/SIDA Hospital de Enfermedades Infecciosas «Francisco J. Muñiz», BA, Arg.

**Dr. Carlos Crespo**, Cardiología. Hospital Italiano Garibaldi, BA, Arg.

**Dr. Jorge Daruich**, Hepatología. Jefe de Hepatología del Hospital de Clínicas José de San Martín, UBA, BA, Arg. Director Científico Colección Temas Maestros (TM) Hepatitis.

**Prof. Dra. Perla David Gálvez**, Profesor Asociado de Pediatría, División Ciencias Médicas Sur. Neuróloga Infantil, Unidad de Neurología Pediátrica, Hospital «Dr. Exequiel González Cortés», Facultad de Medicina Universidad de Chile, Santiago, Chile

**Dr. Eduardo de la Puente**, Farmacólogo, BA, Arg. Director Científico TD Medicina Farmacéutica.

**Dr. Ricardo del Olmo**, Neumonólogo, BA, Arg. Director Científico TD Medicina Respiratoria.

**Dra. Blanca Diez**, Pediatría. Comité de Oncología, Sociedad Argentina de Pediatría, BA, Arg.

**Dr. Bernardo Dosoretz**, Oncología. Comité de Radioterapia de la Asociación Médica Argentina, BA, Arg.

**Dr. Ricardo Drut**, Anatomía Patológica y Pediatría. Hospital de Niños Sor María Ludovica, La Plata, Arg.

**Dr. Gastón Duffau Toro**, Profesor Titular de Pediatría. Director de Investigación para Médicos en el Programa de Especialización en Pediatría. Presidente de la Comisión de Evaluación Académica de la Facultad de Medicina de la Universidad de Chile, Santiago, Chile.

**Dr. Juan Enrique Duhart**, Medicina Interna. Profesor consultor, Hospital de Clínicas José de San Martín, Facultad de Medicina, UBA, BA, Arg.

**Dr. Roberto Elizalde**, Ginecología, BA, Arg. Director Científico TD Obstetricia y Ginecología.

**Prof. Dr. Miguel Falasco**, Clínica Médica. Asociación Médica Argentina, BA, Arg.

**Prof. Dr. Germán Falke**, Pediatría. Profesor Consulto, Facultad de Medicina, UBA, BA, Arg.

**Dr. Andrés J. Ferreri**, Departamento de Radioquimioterapia, San Raffaele H Scientific Institute, Milán, Italia

† **Prof. Dr. Pedro Figueroa Casas**, Ginecología. Profesor Asociado de Ginecología, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Rosario, Rosario, Arg.

**Dr. Juan Gagliardi**, Cardiología. Coordinador de Unidad Coronaria de la Clínica del Sol, BA, Arg. Director Científico TD Factores de Riesgo.

**Prof. Dr. Jorge García Badaracco**, Psiquiatría. Instituto Universitario de Ciencias Biomédicas de la Fundación Favaloro, BA, Arg.

**Dr. J. G. de la Garza Salazar**, Oncohematología. Ex Presidente del Instituto Nacional de Cancerología, México DF, México.

**Dra. Estela Giménez**, Toxicología. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica, BA, Arg.

**Dra. Rosália Gouveia Filizola**, Profesora Adjunto IV de Endocrinología. Hospital Universitário Lauro Wanderley. Universidad Federal da Paraíba UFPB, Joao Pessoa, Brasil.

**Dra. Liliana Grinfeld**, Cardiología. Presidente de la Fundación Cardiológica Argentina, BA, Argentina.

**Prof. Dr. Vicente Gutiérrez Maxwell**, Cirujano General. Presidente del Consejo de Ética Médica, Academia Nacional de Medicina, BA, Arg.

**Dr. Alfredo Hirschon Prado**, Cardiología. Rosario, Arg. Director Ejecutivo TD Cardiología.

**Dr. Rafael Hurtado**, Hematología. Hematólogo titular, Director General Hematología-Oncología, Instituto Nacional de la Nutrición Salvador Zubirán, México DF, México.

**Dr. Mark R. Hutchinson**, Director del Servicio de Medicina del Deporte, Universidad de Illinois, Department of Orthopaedics, Chicago, EE.UU.

**Prof. Dr. León Jaimovich**, Dermatología. BA, Arg.

† **Dra. Silvia Jovtis**, Oncología. Jefe del Servicio de Oncología, Complejo Médico Policial Churrucá-Visca, BA, Arg.

**Dr. Gary T. C. Ko**, Director del Centro Endocrinológico y de Diabetes, Departamento de Medicina, Nethersole Hospital, Tai Po, NT, Hong Kong, China

**Dra. Vera Koch**, Jefe de Unidad de Nefrología Pediátrica. Instituto da Criança, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidad de São Paulo, San Pablo, Brasil

**Dr. Miguel A. Larguía**, Pediatría. Jefe de División Neonatología del Hospital Materno Infantil «Ramón Sardá», BA, Arg.

- Dr. Oscar Levalle**, Endocrinólogo, BA, Arg. Director Científico Claves de Endocrinología
- Dr. Daniel Lewi**, Oncólogo. Servicio de Oncología, Hospital Fernández, BA, Arg. Director Científico TD Oncología
- Prof. Dr. Antonio Lorusso**, Ginecología. Director de la Escuela de Obstetricia y Ginecología de la Federación Argentina de Sociedades de Ginecología y Obstetricia, Arg.
- Dra. Zulema Man**, Osteoporosis y Osteopatías Médicas. Directora Médica, Centro Tiempo, BA, Arg.
- Prof. Dr. Néstor P. Marchant**, Psiquiatría. Director Médico del Hospital Dr. Braulio A. Moyano y Presidente de la Asociación Argentina de Psiquiatras, BA, Arg.
- Prof. Dr. Olindo Martino**, Infectología. Académico Titular, Academia Nacional de Medicina, BA, Arg.
- Dr. Jorge Máspero**, Neumonólogo, BA, Arg. Director Científico TM Asma.
- Dr. Carlos Mautalén**, Endocrinología y Osteopatías Médicas. Médico Consultor del Servicio de Osteopatías Médicas, Hospital de Clínicas José de San Martín; Departamento de Endocrinología, UBA, BA, Arg.
- Dr. Pablo Mazure**, Gastroenterología. Director Honorario de la Revista Acta Gastroenterológica Latinoamericana, Sociedad Argentina de Gastroenterología, BA, Arg.
- Dr. José María Méndez Ribas**, Ginecología. Profesor Asociado de Ginecología y Director del Programa de Adolescencia del Hospital de Clínicas José de San Martín, UBA, BA, Arg.
- Dr. Alberto Monchablón Espinoza**, Psiquiatría. Profesor Regular Adjunto del Departamento de Salud Mental y Profesor a cargo de la Unidad Docente Hospital «Braulio A. Moyano»; Departamento de Salud Mental, Facultad de Medicina, UBA, BA, Arg. Director Científico TD Salud Mental.
- Dr. Oscar Morelli**, Nefrología. Sociedad Argentina de Medicina Interna; Hospital Francés, BA, Arg.
- Prof. Dra. Amelia Musacchio de Zan**, Psiquiatría. Directora de la Comisión de Psiquiatría del Consejo de Certificación de Profesionales Médicos (CCPM), Directora de la Carrera de Especialización en Psiquiatría, Unidad Académica Hospital Borda, Facultad de Medicina, UBA, BA, Arg. Directora Científica Claves de Psiquiatría.
- Prof. Dr. Roberto Nicholson**, Ginecología. Fundación E. Nicholson, BA, Arg.
- Dr. Yasushi Obase**, Post doctoral fellow, Skin and Allergy Hospital, Helsinki University Central Hospital, Helsinki. Second Department of Internal Medicine, Nagasaki University School of Medicine, Nagasaki, Japón.
- Prof. Dr. Domingo Palmero**, Neumotisiología. Prof. Titular de Neumonología, Universidad del Salvador, BA, Arg.
- Prof. Dr. Omar J. Palmieri**, Infectología. Profesor Titular Consulto de Enfermedades Infecciosas, Facultad de Medicina, UBA, BA, Arg.
- Dr. Rodolfo Sergio Pasqualini**, Ginecología. Fundador y Director Médico del Instituto Médico Halitus, BA, Arg.
- Dr. Santiago Pavlovsky**, Hematología. Miembro asesor desde 2002 del *International Network for Cancer Treatment and Research*, Bruselas, Bélgica; Director Científico de Fundación Argentina contra la Leucemia, BA, Arg.
- † **Prof. Dr. Jorge A. Pilheu**, Neumonología. Profesor Titular y Profesor Consultor de Tisioneumonología, Facultad de Medicina, UBA, BA, Arg.
- Dr. Eduardo Pro**, Medicina Interna. Tecnología Educativa, Facultad de Medicina, UBA, BA, Arg.
- Prof. Dra. María Esther Río**, Nutrición. Facultad de Farmacia y Bioquímica, UBA, BA, Arg.
- Dr. Daa E. E. Rizk**, Associate Professor. Department of Obstetrics and Gynaecology, Faculty of Medicine and Health Sciences, United Arab Emirates University, Al-Ain, Emiratos Arabes Unidos.
- Prof. Dr. Guillermo Roccatagliata**, Profesor Titular y Director del Departamento de Pediatría de la Facultad de Medicina, UBA; miembro del Consejo Directivo, Facultad de Medicina, UBA; Director de la Unidad Docente Académica (UDA) del Hospital Garrahan, BA, Arg. Director Científico TD Pediatría
- Dr. Gonzalo Rubio**, Oncología. Fundación Dr. Estévez, BA, Arg.
- Dra. Graciela B. Salis**, Gastroenterología. Directora del Curso de Posgrado de Gastroenterología, Universidad del Salvador, BA, Arg.
- Dr. Ariel Sánchez**, Endocrinología, Genética. Centro de Endocrinología, Rosario, Arg.
- Dr. Miguel San Sebastián**, Investigador en el Instituto de Epidemiología y Salud Comunitaria «Manuel Amunárriz», Quito, Ecuador
- Dr. Amado Saúl**, Dermatología. Consultor Técnico del Servicio de Dermatología del Hospital General de México, México DF, México.
- Dra. Graciela Scagliotti**, Obstetricia, BA, Arg. Directora Científica TD Obstetricia y Ginecología.
- Prof. Dra. Elsa Segura**, Epidemiología. Instituto Fatala Chaben, Consejo de Investigaciones Científicas y Técnicas, BA, Arg.
- Dra. Sunita Sharma**, Lecturer in Pharmacology Department, Indira Gandhi Government Medical College & Mayo Hospital, Nagpur, India
- Dr. Fernando Silberman**, Ortopedia y Traumatología. Prof. Emérito de la UBA, BA, Arg.
- Prof. Dr. Norberto Terragno**, Prof. Titular Consulto, Director Unidad de Farmacología Clínica, II Cátedra de Farmacología, Facultad de Medicina, UBA, BA, Arg.
- Dra. Virginia Torres Schall**, Psicóloga, Mestre em Ciências Biológicas e Doutora em Educação, Pesquisadora Titular, Instituto Oswaldo Cruz /Centro de Pesquisas René Rachou, Fundação Oswaldo Cruz. Belo Horizonte, Brasil
- Dr. Eyail Sheiner**, Especialista en Medicina Materno-Fetal, Departamento de Obstetricia y Ginecología, Centro Médico de la Universidad Soroka, Beer-Sheva, Israel.
- Prof. Dr. Roberto Tozzini**, Ginecología. Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Rosario, Rosario, Arg.
- Dr. Marcelo Trivi**, Cardiología. Jefe del Servicio de Cardiología Clínica del Instituto Cardiovascular de BA, Arg. Director Científico TD Cardiología.
- Dr. Ing. Máximo Valentinuzzi**, Fisiología Biofísica-Bioingeniería. Departamento de Bioingeniería del Instituto Superior de Investigaciones Biológicas, Universidad Nacional de Tucumán, San Miguel de Tucumán, Arg.
- Dr. José Vázquez**, Urologo, BA, Arg. Director Científico TD Urología.
- Dr. Eduardo Vega**, Osteopatías Médicas. Centro de Osteopatías Médicas de BA, Arg.
- Prof. Dr. Alberto M. Woscoff**, Dermatología. Profesor Titular de la Cátedra de Dermatología, Facultad de Medicina, UBA, BA, Arg.
- Dr. Roberto Yunes**, Psiquiatría. Director Hospital Municipal Infante Juvenil «Dra. Carolina Tobar García», BA, Arg.
- Dr. Ezio Zufardi**, Cardiología. Fundación Favaloro, BA, Arg.




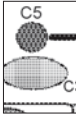







La nómina completa de miembros de los Comités de Expertos por Especialidad de SIIC puede consultarse en:

[www.siic.salud.com/main/siicestr.htm](http://www.siic.salud.com/main/siicestr.htm)

	Página		Página
<b>Nuestras Novedades</b>	312	 <b>La resección transuretral de próstata bajo anestesia local y sedación es segura y bien tolerada</b>	
<b>Editorial</b>		<i>El tratamiento endoscópico de la hiperplasia prostática benigna bajo anestesia local y sedación está fundamentalmente indicado en pacientes añosos y cuando el riesgo quirúrgico-anestésico es elevado. Además, puede ser efectuada como cirugía de internación breve.</i>	347
<b>La producción científica argentina debe editarse en medios locales especializados</b>	314	<b>Destacan la utilidad del mapeo de superficie corporal en la pesquisa de la enfermedad coronaria</b>	
<b>SIIC Informa</b>		<i>Esta modalidad no invasiva, el mapeo de superficie corporal, podría ser útil en los estudios a gran escala de prevención primaria de la enfermedad coronaria o incluso en los servicios de cardiología ambulatoria.</i>	352
<b>Aumenta la influencia de la agricultura sobre las concentraciones de nitrato en las aguas fluviales</b>	316	<b>Entrevistas a Expertos</b>	
<b>Congreso de la Asociación Americana de Cardiología, Orlando 2009</b>	316	<b>«Ante problemas comunes, no sentimos tener fronteras políticas»</b>	357
<b>Expertos Invitados</b>		<b>Papelnet SIIC</b>	
<b>Revisiones</b>		<b>Los programas educativos para diabéticos también son útiles en zonas rurales</b>	
<b>Aumento de la exhalación de peróxido de hidrógeno y de la interleuquina 18 circulante en la tuberculosis pulmonar</b>		<i>Los programas de educación para la salud para personas diabéticas son eficaces desde el punto de vista del aumento de los conocimientos acerca de su enfermedad, satisfacción personal y modificación de hábitos de vida.</i>	360
<i>La interleuquina 18 es un parámetro de creciente importancia para el diagnóstico y el control evolutivo de los pacientes con tuberculosis, ya que parece constituir el vínculo entre la inmunidad innata y la adquirida en respuesta a esta infección.</i>	317	<b>Un sistema cerebral distribuido para la toma de decisiones</b>	
 <b>La desregulación del complemento influye en el pronóstico de los niños trasplantados por síndrome urémico hemolítico</b>		<i>Revisión sobre la investigación reciente acerca de los mecanismos cerebrales de la toma de decisiones a partir de los trabajos que emplean la Iowa Gambling Task y tareas relacionadas, llevada a cabo en pacientes con lesiones cerebrales y en controles normales mediante neuroimágenes funcionales.</i>	360
<i>Las mutaciones en las proteínas reguladoras del complemento tienen un papel importante en la patogénesis del síndrome urémico hemolítico y en los resultados después del trasplante renal.</i>	320	<b>Apresentação clínica e prognóstico dos pacientes com hematoma subdural crônico</b>	
<b>Lugar de los antipsicóticos de segunda generación en el tratamiento del trastorno bipolar</b>		<i>O hematoma subdural crônico manifesta-se por formas clínicas variadas e seu prognóstico está relacionado à causa, apresentação clínica e tratamento.</i>	360
<i>Si se considera indispensable tratar con antipsicóticos de segunda generación a los pacientes con trastorno bipolar, se debe preferir la olanzapina, a pesar de sus limitaciones en cuanto a seguridad, porque esta droga se incluyó en el mayor número de estudios bien diseñados que demostraron su eficacia.</i>	325	<b>Analizan la calidad de vida de los padres de enfermos con síndrome de Wolfram</b>	
 <b>Describen la utilidad de la resonancia magnética en el diagnóstico del cáncer de cérvix</b>		<i>La calidad de vida de los familiares cuidadores de enfermos con síndrome de Wolfram se ve afectada en algunos aspectos.</i>	360
<i>La resonancia magnética es de gran ayuda para la evaluación del cáncer de cérvix, ya que permite determinar el volumen tumoral, la localización, el estadio y la extensión proximal con vistas a una posible cirugía.</i>	330	<b>Las cardiopatías congénitas asociadas a ductus persistente pueden tratarse con stent</b>	
<b>Mielopatías agudas não compressivas</b>		<i>Las cardiopatías congénitas asociadas a ductus persistente pueden tratarse mediante la colocación de un stent en el conducto, como puente para la corrección quirúrgica total, de manera efectiva, lo que disminuye la mortalidad temprana.</i>	362
<i>As mielopatías agudas são emergências neurológicas. Por serem pouco comuns, muitas vezes há dificuldade no diagnóstico e atraso no início do tratamento destes pacientes</i>	334	<b>Papel de los receptores de kainato en la depresión de la transmisión sináptica glutamatérgica en la sinapsis fibra musgosa-CA3 de hipocampo</b>	
<b>Originales</b>		<i>Los receptores de glutamato de tipo kainato participan postsinápticamente en la neurotransmisión y presinápticamente en la modulación de la liberación de neurotransmisor.</i>	362
<b>Incremento del factor de crecimiento transformante β en las lesiones de vías biliares luego de la colecistectomía</b>		<b>Describen la experiencia cubana en el uso racional de medicamentos en pediatría</b>	
<i>La expresión hepática y sistémica de TGF-β se halla aumentada en los pacientes con lesiones de las vías biliares luego de la colecistectomía.</i>	338	<i>La tarea de los Comités Fármaco-Terapéuticos se asocia con la optimización de la prescripción en la población pediátrica por medios de programas educativos y de vigilancia farmacológica.</i>	362
<b>La artritis de la poliarteritis nodosa cutánea en niños se relaciona con la infección por estreptococos</b>			
<i>La artritis es un signo frecuente en la poliarteritis nodosa cutánea; sus características clínicas (poliartritis aguda que afecta grandes articulaciones, fiebre, nódulos subcutáneos) y su relación con el estreptococo pueden inducir a una confusión diagnóstica con la fiebre reumática.</i>	342		

	Página		Página
<b>Tuberculosis e infección por VIH: la epidemia continúa</b>		<b>Valoración de un programa de cribado de Chagas congénito en España</b>	
<i>El incremento de cepas de Mycobacterium tuberculosis resistentes y multiresistentes y la aparición de cepas</i>	362	<i>La enfermedad de Chagas congénita reúne todos los requisitos para ser objeto de un programa de cribado dirigido a las mujeres latinoamericanas que dan a luz en España y a los hijos de las madres seropositivas para T. cruzi. El costo estimado de dicho programa de cribado asciende a 5 036 euros por cada año de vida ganado, cifra que se encuentra dentro de los límites de lo considerado como socialmente razonable.</i>	368
<b>■ Crónicas de autores</b>		<b>■ Casos clínicos</b>	
<b>La exposición neonatal a xenoestrógenos altera la respuesta del útero relacionada con la implantación</b>		<b>Gestación a término en útero con septo completo, duplicación cervical y vagina con tabique longitudinal completo</b>	
<i>Se sugiere que la alteración de la expresión de Hoxa10 y Hoxa11 debido a la exposición neonatal a xenoestrógenos sería responsable de reprogramar la respuesta normal de las células del estroma uterino al estímulo de E y P durante la vida adulta.</i>	365	<i>Las malformaciones uterinas tienen una incidencia de 0.001%-10% y se asocian a infertilidad y prematuridad. Se presenta un caso clínico de gestación a término en útero con septo completo, duplicación cervical y tabique vaginal longitudinal completo que terminó en cesárea, cuyo diagnóstico presuntivo se estableció en el primer nivel de atención.</i>	370
<b>Saludable presencia de ácidos triterpénicos en las aceitunas de mesa</b>		<b>■ Colegas Informan</b>	374
<i>Numerosos estudios científicos indican que los ácidos triterpénicos, en particular los de las aceitunas, tienen elevada actividad anticancerígena, antioxidante y antimicrobiana, entre otras. Los resultados de este trabajo demuestran que las aceitunas de mesa contienen una elevada cantidad de dichos ácidos triterpénicos, muy superior incluso a la del aceite de oliva.</i>	366	<b>■ Cartas a SIIC</b>	384
<b>Detección temprana de la lepra mediante el seguimiento de los convivientes</b>		<b>■ Instrucciones para los autores</b>	386
<i>La transmisión de la lepra continúa en zonas consideradas en post-eliminación. El uso de varias herramientas diagnósticas para el seguimiento de los convivientes es importante, pues el examen clínico realizado en el momento de la detección del caso índice no es suficiente para saber si están infectados.</i>	366	<b>■ Eventos auspiciados por SIIC</b>	388
		<b>■ Salud al Margen</b>	390



	Page		Page
<b>Our News</b>	312	<b>Original Articles</b>	
<b>Editorial</b>		 <b>Hepatic and systemic transforming growth factor <math>\beta</math> expression in post-cholecystectomy bile duct injury</b>	
Local specialist media should publish Argentina's scientific production	314	Increased systemic and hepatic TGF- $\beta$ expression is noted in patients with post-cholecystectomy bile duct tract injury.	338
 <b>SIIC Informs</b>		<b>Arthritis in cutaneous polyarteritis nodosa and its relationship with streptococcus</b>	
Growing impact of agriculture on nitrate concentrations in rivers	316	Arthritis is frequently observed in cutaneous polyarteritis nodosa. Its clinical features (acute polyarthritis affecting the large joints, fever, subcutaneous nodules) and its relationship with streptococcus can lead to diagnostic confusion with rheumatic fever.	342
American Heart Association Scientific Sessions 2009	316	<b>Transurethral resection of the prostate under local anesthesia-sedation</b>	
<b>Invited Experts</b>		The endoscopic treatment of BPH under local anesthesia-sedation is basically indicated in elderly patients when there is high surgical-anesthetic risk. It can be done during overnight stay surgery.	347
 <b>Reviews</b>		<b>Myocardial ischemia screening in middle-aged and elderly men</b>	
<b>Elevated exhalation of hydrogen peroxide and circulating interleukin-18 in patients with pulmonary tuberculosis</b>		Body surface mapping, a non-invasive procedure, could be of assistance in large-scale primary prevention studies of coronary artery disease, or even in ambulatory cardiology services.	352
Interleukin-18 is an increasingly important parameter in the diagnosis and control of tuberculosis patients. It appears to be the link between innate and acquired immunity in response to this infection.	317	<b>Interviews to Experts</b>	
 <b>Complement regulation disorders and outcome after transplantation in children with atypical hemolytic uremic syndrome</b>		"No political frontiers when dealing with shared problems"	357
Mutations in complement regulation proteins play an important role in the pathogenesis of atypical hemolytic uremic syndrome and in the outcome after renal transplantation.	320	 <b>SIIC Papelnet</b>	360
<b>Second-generation antipsychotics in treating bipolar disorder</b>		 <b>Author's Chronicles</b>	365
If treating bipolar disorder patients with second-generation antipsychotics is thought to be unavoidable, olanzapine should be preferred despite its safety limitations. The drug has been the subject of a very large number of well-designed studies which have reflected its efficacy.	325	 <b>Case Reports</b>	370
<b>Advances in imaging diagnosis, scheduling and radiotherapy for cervical cancer</b>		 <b>Colleagues Inform</b>	374
Magnetic imaging plays a pivotal role in the evaluation of cervical cancer. It allows tumor size, location, local stage and proximal extension to be determined with a view to possible surgery.	330	 <b>Letters to SIIC</b>	384
<b>Acute non-compressive myelopathy</b>		 <b>Guidelines for Authors</b>	386
Acute myelopathies are neurological emergencies. Since they are relatively rare, early diagnosis is often difficult and can lead to delay in starting treatment.	334	 <b>Beyond Health</b>	390



La Sociedad Iberoamericana de Información Científica y la Fundación SIIC laten al compás de sus miembros, protagonistas de las tareas cotidianas y de las nuevas, expresión de sus continuas actualizaciones.

La comunicación de *Nuestras novedades* comenzó en marzo de 2006; las que acontecieron en los 26 años anteriores quedan reflejadas en nuestras obras tangibles y virtuales, a la vista del lector.

*Salud(i)Ciencia Aniversarios, edición conmemorativa para septiembre de 2010*

## Celebración de los aniversarios de la Argentina y SIIC

Con motivo del 30º aniversario de la Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC) en el año del Bicentenario de la Argentina, *Salud(i)Ciencia*, publicación oficial de la institución, presentará en septiembre una edición especial que se titulará **Aniversarios**.

**Salud(i)Ciencia Aniversarios** contendrá documentación científica inédita y exclusiva escrita por prestigiosos médicos del país y el extranjero expresamente invitados para esta ocasión. Entre ellos se destacan directores de especialidades, miembros de comités científicos y autores de SIIC cuyos estudios significaron aportes trascendentes a las ciencias médicas de la Argentina y el mundo.



La publicación contendrá nuevas secciones, rondará las 200 páginas, duplicará la cantidad de información y se presentará con un novedoso diseño gráfico.

"*Todo el equipo editorial y científico se encuentra trabajando en la elaboración de este número especial de Salud(i)Ciencia para celebrar nuestros 30 años, coincidentes con el Bicentenario de la emancipación Argentina*", anticipa el Profesor Rafael Bernal Castro, director editorial de SIIC.

Los artículos originales, revisiones, casos clínicos, crónicas objetivas, entrevistas y otros documentos del número especial de *Salud(i)Ciencia*, estarán acompa-

ñados en su totalidad por ilustraciones de artistas iberoamericanos.

## Récord de publicaciones SIIC en 2009

Al alcanzar en 2009 una tirada total que superó 1 200 000 ejemplares, la Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC) incrementó 22% el número de ejemplares impresos en relación con el año anterior. Las colecciones de SIIC son distribuidas en la totalidad de los países de América latina.

La licenciada Nancy Castellano, coordinadora editorial de la institución, considera que "este auspicioso balance impulsa a seguir con renovados bríos el trabajo en 2010, año en que celebraremos nuestro 30º aniversario, introduciendo auspiciosas novedades en *Salud(i)Ciencia* y *Trabajos Distinguidos*, colecciones emblemáticas que representan fielmente la filosofía editorial que nos anima."

El vasto catálogo de publicaciones científicas de SIIC incluye además las colecciones tangibles, impresas en soporte papel, *Quid Novi?*, *Temas Maestros*, *Entrevistas a Expertos*, *Conferencias Relevantes*, *Trabajos Clave*, *Acontecimientos Terapéuticos*, *Panorama* y otras.



Como es sabido, los contenidos en castellano, portugués e inglés de las obras

referidas incluyen investigaciones biomédicas estratégicas, escritas y seleccionadas por profesionales de primer nivel.



## La ciencia cubana estrecha lazos

La Oficina Científica de SIIC en la ciudad de La Habana, dirigida por la Dra. Maritza Puppo, dio a conocer las actividades de SIIC previstas para 2010-2011 en la República de Cuba.

La Dra. Puppo efectuó el 5 de marzo último la presentación de los diversos programas de SIIC en una convocatoria que incluyó el homenaje a cinco académicas cubanas por el Día Internacional de la Mujer.

Se encontraban presentes las máximas autoridades del Ministerio de Ciencia Tecnología y Medio Ambiente (CITMA), antigua Academia de Ciencias de Cuba, el Centro Nacional de Salud Animal, el Instituto Superior de Ciencias Médicas y el Instituto de Medicina Tropical Pedro Kourí.

Las fructíferas conversaciones auguran importantes avances en la integración

de Cuba a los programas ACisE para hospitales y universidades públicas, ACisE para médicos jóvenes de América del Sur y el Caribe y la integración de los centros de investigación cubanos a la Red Científica Iberoamericana (RedCIbe).

## Convocatoria a médicos artistas

La Fundación de la Sociedad Iberoamericana de Información Científica (FSIIC) convoca a médicos y profesionales de la salud de América latina –que además de su pasión por la ciencia realicen trabajos artísticos– a enviar imágenes de sus obras escultóricas, pictóricas o fotográficas a la sede de la entidad. Las elegidas serán difundidas a través de las ediciones virtuales y gráficas de la publicación. "*Salud(i)Ciencia fomenta la actualización y formación científica continua de la comunidad médica de habla hispana y portuguesa. Promociona y divulga la investigación regional en medicina y salud. Edita aquellos trabajos cuya calidad es confirmada por los profesionales asesores que intervienen en la selección y juzgamiento de los documentos que se publican*", detalla el profesor Bernal Castro.

Para solicitar más información, comunicarse con [www.siicsalud.com/saludiciencia/info\\_num.php](http://www.siicsalud.com/saludiciencia/info_num.php), o al teléfono +54 11 4342-4901 o en avenida Belgrano 430, 9 piso, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, de 10 a 18 hs.

Los médicos artistas que deseen enviar imágenes de sus obras pueden hacerlo a [silvia.birolo2@siicsalud.com](mailto:silvia.birolo2@siicsalud.com)

## Trabajos Distinguidos publicó las primeras series de 2010

La colección Trabajos Distinguidos (TD), compuesta por estudios originales e inéditos expresamente escritos para SIIC por prestigiosos investigadores del mundo, publicó las primeras series de 2010, especializadas en Cardiología, Factores de Riesgo, Salud Mental, Diabetes, Pediatría y Gastroenterología.

«Las normas de divulgación biomédica acotan las posibilidades de comunicación de los investigadores o los someten a rígidos esquemas editoriales que, en oportunidades, limitan la redacción, y en consecuencia, la posterior comprensión de los lectores. SIIC invita a renombrados médicos de todo el mundo para que describan sus investigaciones de manera didáctica y amena», expresa la profesora Rosa María Hermitte, directora del Programa SIIC de Educación Médica Continuada, y a continuación agrega: «Las estrictas supervisiones científicas y literarias a que son sometidos los artículos que integran la colección TD aseguran documentos de calidad en temas de importancia estratégica.»

Desde 1985, TD publica resúmenes objetivos y didácticos de la mejor documentación médica recientemente editada por fuentes estratégicas afines a la temática de la serie. Todos los números de TD se acompañan con la sección Autoevaluaciones, conformada por preguntas y alternativas de respuestas para que los lectores analicen la comprensión de sus lecturas. Las versiones en papel de TD se distribuyen en la totalidad de los países de habla hispana y portuguesa. Para tal fin contribuyen empresas públicas y privadas, organismos de gobierno y asociaciones profesionales relacionadas con la medicina y la salud. Las series especializadas de TD se componen por alrededor de 6 números al año y los ejemplares virtuales se pueden consultar en *siicsalud*, dos meses después de su publicación en papel.

## Apoyo de tres ministerios nacionales de la Argentina a ACisE

Los ministerios nacionales de Ciencia y Tecnología, de Educación y de Relaciones Exteriores de la Argentina dieron su respaldo al Programa de Actualización Científica sin Exclusiones (ACisE) de FSIIC.

«El objetivo del Programa es la discriminación equitativa e irrestricta del conocimiento científico entre el conjunto de los estudiantes y profesionales de la salud que se desempeñan en instituciones públicas de América del Sur», indica la resolución 266/9 del Ministerio de Ciencia, Tecnología e Innovación Productiva (MinCyT) de la Nación Argentina.

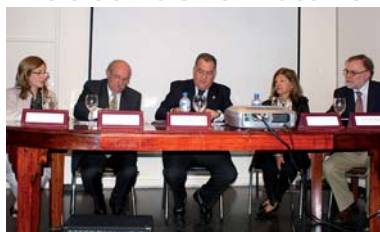
## Obras de SIIC en la Facultad de Medicina de La Plata

Tras el convenio de cooperación ACisE, vigente desde 2008, la

Biblioteca Islas Malvinas de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional de La Plata recibe la totalidad de las publicaciones de la Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC).

Junto a la revista Salud(i)Ciencia se envían Medicina para y por Residentes, Claves de Endocrinología, Claves de Otorrinolaringología, Trabajos Distinguidos de las series Cardiología, Gastroenterología, Hematología, Medicina Farmacéutica, Pediatría y Urología; Bagó en Cardiología y Metabolismo; Actualizaciones Roemmers en Infectología, y las colecciones Acontecimientos Terapéuticos, Entrevistas a Expertos, Hallazgos Científicos, Monografías Esenciales, Novedades en Autoinmunidad-Novartis y Quid Novi?.

## Inicio de ACisE en Tucumán



De izq. a der.: Dra. María Peral de Bruno, subsecretaria de Ciencia y Tecnología, Universidad Nacional de Tucumán (UNT), coordinadora provincial de ACisE en Tucumán; Prof. Rafael Bernal Castro, presidente de la Fundación SIIC; Prof. Cr. Juan Alberto Cerisola, rector de la UNT; Prof. Rosa María Hermitte, directora de la Fundación SIIC; Prof. Dr. Daniel Campi, secretario de Ciencia y Técnica de la UNT.

El rector de la Universidad Nacional de Tucumán (UNT), Juan Alberto Cerisola, y el Prof. Rafael Bernal Castro, presidente de FSIIC, firmaron un convenio de cooperación para la implementación del programa ACisE en la provincia de Tucumán.

Estudiantes avanzados, profesionales de la salud en general e investigadores de la provincia podrán incorporarse al Programa contactándose con la Unidad de Coordinación provincial por medio de los siguientes datos de contacto.

Secretaría de Ciencia y Técnica, UNT, Dra. María Peral de Bruno, e-mail: mperal@ct.unt.edu.ar.

## La Biblioteca Nacional del Ministerio de Educación se suma a la RedCibe

La Biblioteca Nacional de Maestros recibirá las diversas publicaciones de SIIC a partir de la resolución 529/09 del Ministerio de Educación de la Nación que resolvió «auspiciar el Programa Actualización Científica sin Exclusiones (ACisE) para América del Sur».

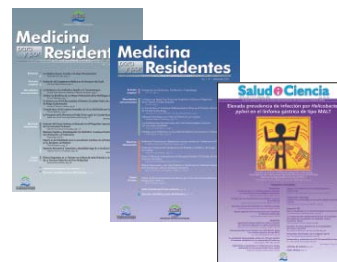
Entre las revistas especializadas que recibirá la biblioteca se destacan la revista Salud(i)Ciencia, órgano oficial de SIIC, la colección Medicina para y por Residentes y las colecciones Acontecimientos Terapéuticos, Quid Novi?, Trabajos Clave y Trabajos Distinguidos, entre otras.

## Provincia a provincia, el porcentaje de inscriptos a ACisERA

Según datos arrojados por el Programa de Actualización Científica sin Exclusiones para Residentes de la República Argentina (ACisERA) de la Fundación SIIC, el mayor número de inscriptos durante 2009 procedió de la provincia de Buenos Aires, en un 33%, seguido por la Ciudad Autónoma de Buenos Aires con un 28%. Por su parte, Córdoba reunió el 9%; Santa Fe y Mendoza compartieron el 6%; Tucumán, 4%; Entre Ríos y Chaco, 3%; Neuquén, 2%; Salta, Río Negro, Corrientes, Jujuy y Misiones, 1%, entre otras.

El programa ACisERA comenzó en enero de 2010, irradiándose desde la ciudad de Buenos Aires hacia todo el país, objetivo éste que se cumplirá al finalizar 2011. Los médicos residentes, concurrentes, becarios y recién graduados, al ser parte de ACisERA acceden a *siicsalud* y a la revista Medicina para y por Residentes, entre otros beneficios.

## Los hospitales de la Ciudad de Buenos Aires reciben Salud(i)Ciencia y Medicina para y por Residentes



En el mes de febrero, decenas de hospitales públicos porteños recibieron de forma gratuita las últimas ediciones de las revistas Salud(i)Ciencia y Medicina para y por Residentes como parte del Programa ACisE y su extensión ACisERA.

«Las suscripciones a estas colecciones son sin cargo alguno para los hospitales y universidades públicas de la Argentina», informa el doctor Andrés Bernal, coordinador del programa ACisE de la Fundación SIIC, responsable de esta iniciativa en la que ya participan 334 hospitales del país. En el ámbito de la Ciudad de Buenos Aires, la distribución de ejemplares se realiza a través de la Dirección de Redes Hospitalarias de la Ciudad de Buenos Aires. En esta ocasión, los centros destinatarios fueron: Alvear, Argerich, Borda, de Quemados, Durand, Elizalde, Fernández, Marie Curie, Maternidad Sardá, Moyano, Muñiz, Pena, Piñero, Pirovano, Quinquela Martín, Ramos Mejía, Ricardo Gutiérrez, Rivadavia, Roffo, Sanatorio Méndez, Santojanni, Teodoro Alvarez, Tobar García, Tornú, Udaondo, Vélez Sarsfield y Zubizarreta.

## La producción científica argentina debe editarse en medios locales especializados



Rafael Bernal Castro  
Editor Científico  
Presidente de SIIIC

Los estudios científicos se corresponden con los intereses sociales, políticos, económicos y, en algunos casos, hasta militares de los países que poseen condiciones para solventarlos.

Las revistas predilectas editan trabajos vinculados a los temas predominantes, generalmente relacionados con los asuntos que acaparan la atención del mundo *geocientífico* al que pertenecen. Salvo excepciones, los artículos de América latina les resultan poco atractivos pese a que algunas de ellas ofrecen espacios para incluir curiosidades étnicas donde la población bajo análisis está representada por negros, mestizos o hispanoamericanos. Estos “curiosos habitantes del planeta” incluso son mencionados en los títulos de los artículos para diferenciarlos de los blancos pudientes, mayoritariamente propietarios de la economía, la ciencia y la cultura occidental.

Sin embargo, y pese a la omisión prejuiciosa de nuestra existencia, las publicaciones de aquella parte abren o cierran cauces de estudio en la comunidad académica local.<sup>1</sup>

Para lograr semejante poder persuasorio no sólo publican artículos relevantes e insípidos en proporciones normales, sino que también disponen de créditos y subsidios gubernamentales o privados, abundantes recursos económicos propios y áreas periodísticas vinculadas con agencias de noticias, diarios, radios y televisoras que diseminan por el mundo buena parte de sus novedades.



### Los papers que compiten

Al concluir el siglo pasado la dispersión caracterizó la conducta política de América latina.

Las diversas ramas científicas de la Argentina también sufrieron la desregulación impuesta a la economía. Este rubro de la actividad social no sólo fue testigo del cierre, deterioro y destrucción de sus espacios de trabajo, sino que además contempló el

incremento desmedido de la emigración de sus profesionales.

El alejamiento de nuestros prójimos se orientó a lugares distantes pero extrañamente aproximados por efecto de las enseñanzas que durante tantas décadas exaltaron el menoscabo a la producción y cultura original. Mientras una cantidad de jóvenes profesionales partían físicamente, buena parte de los que quedaban eran instruidos para venerar las diversas propuestas provenientes de los países centrales.



Las convocatorias que auguran fama seducen a miles de profesionales formados en la admiración acrítica de las instituciones y ambientes ajenos, no próximos y menos prójimos.

Entre los reconocimientos anhelados se destacan los concedidos por las editoriales extranjeras que excepcionalmente aceptan publicar *papers* locales.

Los investigadores de América latina existen, pese a su escasa presencia en la mayoría de las publicaciones exitosas, no tanto por su calidad, sino por los admirados lugares donde se editan. De igual forma, adolecen de inexistencia las revistas especializadas de la región porque las bases de datos endiosadas las excluyen en nombre de normas cuyas exigencias se relativizan cuando juzgan las publicaciones de sus países.

En consecuencia, autores y revistas compartimos la indiferencia a que nos someten los nunca del todo bien amados árbitros del conocimiento científico mundial.<sup>2</sup>

Los intentos por publicar en revistas del exterior, sumados a la pasividad de las autoridades públicas de la ciencia y la educación para contrarrestar tal deseo, implican la participación de los compatriotas en proyectos patrocinados por organismos de gobierno, universidades, fundaciones o instituciones del extranjero, deseosas de obtener recursos humanos que los acompañen en sus proyectos.

1. Entre las publicaciones clínicas con mayor incidencia y tirada se destacan las semanales *New England Journal of Medicine*, *JAMA*, *British Medical Journal* y *The Lancet*.

2. Los artículos de autores latinoamericanos y caribeños clasificados en Medline durante 2007 sólo representan el 2.7% de su total. Al sumarse los españoles y portugueses la cifra asciende al doble igualmente pobre. Fuente: RICYT, 2010.



Es absurdo inculcar que el eco científico se encuentra al obtenerse el reconocimiento de las instituciones o revistas extranjeras. Estas sólo nos asegurarán el rincón oscuro de un escenario cuyo telón únicamente se descorre para los espectadores de las primeras filas del mundo privilegiado.

La salud de la población afectada por la indigencia o las enfermedades de la incertidumbre merece sistemas de comunicación que concentren la experiencia dispersa mediante el trabajo mancomunado de nuestros profesionales e investigadores.

### Los medios científicos y masivos

Es necesario que las investigaciones para el bien común encuentren el espacio editorial de calidad, del país o de la región, que las difunda.

Las barreras comerciales que impiden trasponer esta elemental pretensión son impuestas por eventualidades habitualmente ligadas a intereses en juego. Las barreras culturales son bastante más sutiles: inculcadas desde los estamentos básicos de la educación, se profundizan no sólo en las aulas especialmente relacionadas con las ciencias, sino que se alimentan en secciones científicas de medios masivos cuyas novedades enaltecen los supuestos progresos de las ciencias del norte occidental.

Rara vez los pocos medios que todavía concentran la información harán referencia a un estudio difundido en una publicación argentina o latinoamericana.

Sin embargo, cuando una investigación ingresa a una revista en lengua inglesa tal hecho significará suficiente prueba de calidad para que la novedad trascienda en titulares y cubra las columnas científicas de los diarios.

A partir de allí, el autor argentino que publicó en el extranjero habrá subido un escalón del podio académico, a cuya cima accederá en la medida que sus *papers* continúen editándose en el exterior, con temas útiles a la impoluta *ciencia universal*.

Esta sobrevaloración de los trabajos locales hechos públicos en revistas o eventos biomédicos extranjeros, encuentra promotores en claustros universitarios, en directivos de organismos del Estado que aún determinan la política científica y en los medios de comunicación que cotidianamente alimentan el descreimiento en el país productivo.

### Autores y editores argentinos

Es imprescindible superar la discriminación a que son sometidos los autores que escriben y editan sus documentos científicos en medios científicos locales, como asimismo respaldar a los editores especializados, asociaciones profesionales e instituciones de la medicina y la salud que producen publicaciones científicas en la Argentina.

Para tal fin se debe convocar a un amplio debate acerca de los criterios de calificación académica de las publicaciones locales con el objetivo de implementar la regulación de sus contenidos, contemplándose para ello no sólo los criterios internacionales sino también las necesidades propias de incrementar la cantidad y calidad de trabajos científicos que contemplen las prioridades de estudio según las problemáticas médicas y sanitarias del país y sus habitantes.

Para que las revistas especializadas se adecuen a los requerimientos mencionados será imprescindible que el Estado financie la instrucción y aplicación de las casas editoriales, asociaciones profesionales e instituciones que periódicamente publican documentación científica.

Las universidades y organismos de investigación dependientes del Estado nacional deben valorar la publicación de trabajos en los medios científicos que ajusten su producción a los nuevos criterios. Sus alcances actuales se limitan a los esfuerzos personales de pocos directores, devenidos en imprenteros, correctores, diseñadores, administradores y distribuidores de ejemplares cuyos alcances dentro y fuera del país se verán restringidos vistos los elevados costos de los despachos postales.



La pronta implementación de una política nacional que patrocine, promocióne y difunda los medios científicos permitirá la visibilidad de las investigaciones argentinas tanto en el país como en el mundo.

El rescate del conocimiento científico iberoamericano y sus herramientas para difundirlo contribuirá a su divulgación masiva en los planos local e internacional. Cuando ello ocurra, habremos logrado que toda la información, incluso la propia (aunque resulte paradójico), se encuentre a disposición, sin exclusiones ni prejuicios culturales.

## Congreso de la Asociación Americana de Cardiología, Orlando 2009

### Dr. Marcelo Trivi

Médico cardiólogo  
Corresponsal invitado de SIIC  
Director Científico de *Quid Novi?*  
Serie Cardiología

De las muchas novedades de este Congreso, las más impactantes fueron tres: el efecto deletéreo sobre la función ventricular izquierda de los marcapasos convencionales, la comparación de ácido nicotínico con ezetimibe y el registro francés de implante percutáneo de válvulas aórticas.

El Dr. Yu (el autor del índice de Yu para medir disincronía ventricular con Doppler tisular) presentó un estudio muy interesante que comparó la función sistólica y los volúmenes ventriculares en pacientes con función sistólica conservada a los que se les implantó un marcapasos univentricular o biventricular (es decir comparó un marcapasos bicameral convencional DDD o univentricular con un resincronizador o biventricular). Para ello utilizó ecocardiograma tridimensional, la técnica ultrasónica más precisa para medir esos parámetros, y encontró ventajas para el marcapasos biventricular. ¿Por qué antes no se había observado esta diferencia? Probablemente

porque no se habían utilizando técnicas tridimensionales precisas. Esto explicaría el deterioro hemodinámico que sufren algunos pacientes al implantarles un marcapasos univentricular.

Entre los hipolipemiantes, el ezetimibe volvió a perder otra batalla, esta vez contra el ácido nicotínico, como le había ocurrido anteriormente contra la simvastatina. Si bien el grosor miointimal no puede ser considerado sinónimo de aterosclerosis, es una medida objetiva usada en muchas investigaciones. Pareciera que no sólo reducir los niveles del colesterol es el objetivo a considerar y que no todos los fármacos son igualmente efectivos sobre la pared arterial.

Finalmente, el registro francés de válvulas percutáneas permite comparar los dos sistemas que hay en el mercado para el tratamiento percutáneo de la estenosis aórtica: el sistema Sapien, un poco más complejo en el implante, parece tener una ventaja apreciable sobre la CoreValve, dada su menor incidencia de trastornos de conducción que requieren el implante de un marcapasos definitivo (5% contra 26%, es decir 5 veces menos). Esta diferencia parece deberse a la ubicación de la CoreValve en parte del tracto de salida del ventrículo izquierdo, lo que comprometería el sistema de conducción. El futuro dirá si el implante percutáneo de válvulas aórticas es un tratamiento válido para el manejo de la estenosis aórtica, especialmente en ancianos.

## Aumenta la influencia de la agricultura sobre las concentraciones de nitrato en las aguas fluviales

### Luis Lassaletta

Médico cardiólogo  
Corresponsal invitado de SIIC  
Biólogo, Departamento de Ecología, Universidad Complutense de Madrid, Madrid, España

En este trabajo se muestra cómo la concentración de nitrato en las aguas fluviales de la cuenca del río Ebro (nordeste de España) ha sufrido un incremento a lo largo de los últimos 25 años en casi el 50% de las 65 estaciones estudiadas. Las actividades agrícolas son las principales causantes de los niveles de nitrato en el agua y su influencia ha ganado peso durante el periodo de estudio. La intensificación agrícola es la causa más probable en la explicación de los resultados observados.

El ciclo biogeoquímico del nitrógeno se encuentra profundamente alterado a escala global y el límite en el cual la humanidad puede operar con seguridad ha sido ampliamente traspasado. Numerosos estudios señalan que las actividades antrópicas influyen sobre los niveles de compuestos nitrogenados registrados en las aguas fluviales, lo que supone una amenaza para la biota acuática y para el bienestar humano.

El consumo de agua con ciertos niveles de nitrato puede tener consecuencias negativas sobre la salud humana, y por ello la Organización Mundial de la Salud establece un valor límite de 50 mg/l de nitrato en el agua de consumo humano para evitar la metahemoglobinemia, a la que los recién nacidos son especialmente susceptibles ("enfermedad de los niños azules"). Por otro lado, varios trabajos han relacionado la ingesta de nitrato en el agua con la formación endógena de compuestos de N-nitroso (NOC), lo cual justifica la relevancia del control del nitrato disuelto ya que los NOC son compuestos genotóxicos, en su mayoría carcinogénicos. Se estima que hasta un 40%-75% de la exposición a NOC puede deberse a esta nitrosación endógena.

Se requieren nuevos estudios que describan las posibles consecuencias del consumo prolongado de agua con niveles de nitrato inferiores a 50 mg/l y que profundicen en las interacciones de la ingesta de nitrato con cofactores de nitrosación y

ciertas condiciones médicas, que pueden llevar al desarrollo de enfermedades crónicas e incluso cáncer. Existe escasa información científica sobre las tendencias históricas de las concentraciones de nitrato en las cuencas mediterráneas y su relación con el cambio de uso del suelo. Este estudio se llevó a cabo con el objetivo de cubrir esta laguna de conocimiento.

Para su realización se seleccionaron 65 estaciones de muestreo en la cuenca del río Ebro (España) con datos históricos de nitrato suficientes para realizar un análisis de tendencia. De acuerdo con las tendencias observadas en los registros históricos, un 46% de las estaciones analizadas experimentaron un incremento en las concentraciones de nitrato durante el período 1981-2005. Del total de puntos de muestreo analizados, se seleccionaron 30 estaciones hidrológicamente independientes para relacionar la cobertura y cambios de usos del suelo a nivel de cuenca con las variaciones en la concentración de nitrato en el agua. La cobertura agrícola fue el uso del suelo más relacionado (69% de la variabilidad) con la concentración de nitrato en el agua en estas subcuencas.

En el período inicial, las estaciones sin tendencia presentaron una relación más fuerte entre la concentración de nitrato y la cobertura agrícola a nivel de subcuenca (mayor pendiente y R<sup>2</sup>) que las estaciones con tendencia. Sin embargo, en el período final, la relación entre la concentración de nitrato y la cobertura agrícola es similar (pendiente y R<sup>2</sup> similares) entre estaciones con tendencia y sin ella. Los procesos de intensificación agraria producidos en la cuenca del Ebro durante las últimas décadas motivaron que la respuesta de la concentración de nitrato a la cobertura agrícola, inicialmente diferente entre estaciones con tendencia y sin ella, resultara similar en todas las estaciones. En el período final (2001-2005), la cobertura agrícola explicó el 82% de la variabilidad del nitrato en el agua para todas las estaciones.

En Europa, los niveles de nitrato en las aguas fluviales se encuentran regulados por la Directiva Marco del Agua de la Unión Europea (Directiva 60/2000 CE). De mantenerse las tendencias temporales encontradas en las 65 estaciones analizadas, muchas de las masas de agua consideradas en este estudio no cumplirán con los requerimientos de la Directiva Marco del Agua en 2015. Por tanto, las decisiones sobre el manejo, principalmente asociadas a las prácticas agrícolas, deberían ser implementadas a escala de cuenca lo antes posible de cara a alcanzar los objetivos de dicha Directiva.

## Aumento de la exhalación de peróxido de hidrógeno y de la interleuquina 18 circulante en la tuberculosis pulmonar

### *Elevated exhalation of hydrogen peroxide and circulating interleukin-18 in patients with pulmonary tuberculosis*



Silwia Kwiatkowska, Columnista Experta de SIIC  
 Professor, Department of Tuberculosis, Cancer and Lung Diseases,  
 Medical University of Lodz, Lodz, Polonia  
 Nowak Dariusz, Department of Clinical Physiology, Medical University  
 of Lodz, Lodz, Polonia

#### Abstract

*In our article entitled «Elevated exhalation of hydrogen peroxide and circulating IL-18 in patients with pulmonary tuberculosis» we reveal enhanced local oxidative stress in the study group, which attenuated after 2 months of antituberculous treatment. However, accompanying enhanced ROS production in the airways did not correlate with serum level of IL-18. Our results are confirmed by other studies, indicating enhanced serum and pleural levels of IL-18, which correlate with apoptotic markers in patients with different forms of tuberculosis. During the last two years, there have been no studies into the expired breath condensate of patients with pulmonary tuberculosis. Only in animal models has the significant role of NO in mycobacterial growth inhibition been confirmed. Most progress has been made in assessing the role of IL-18 in innate immunity. It is well-known that only 10% of infected people will suffer from tuberculosis during their lifetimes, and the first line of host defence is crucial for infection containment. By in vitro study, it was found that IL-18 took part in NKT cell activation and restriction of mycobacterial replication. On the other hand, IL-18 could be released by activated NK cells and neutrophils. Moreover, IL-18 is also produced during secretion of two major virulence factors by the ESX-1 mycobacterial system: ESAT-6 and CFP-10. The enhanced concentration of IL-18 in the microenvironment might exert a protective function during the mycobacterial course of infection.*

**Key words:** tuberculosis, interleukin 18, oxidative stress, hydrogen peroxide



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

La tuberculosis es uno de los principales problemas infecciosos de salud en todo el mundo, con 8 a 9 millones de nuevos casos anuales. El principal mecanismo protector del hospedero contra *M. tuberculosis* es la inmunidad adquirida. Sin embargo, la inmunidad innata, que incluye la respuesta rápida producida por la detección de células infectadas por *M. tuberculosis*, producción de citoquinas, especies reactivas del oxígeno (ROS) e intermediarios reactivos del nitrógeno (IRN), parece ser crucial en la primera línea de defensa y en el control de la infección.

#### Resumen

En nuestro artículo titulado «Aumento de la exhalación de peróxido de hidrógeno y de interleuquina 18 circulante en pacientes con tuberculosis pulmonar», revelamos un incremento del estrés oxidativo local en el grupo de estudio, el cual se atenuó después de 2 meses de tratamiento antituberculoso. La mayor producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) en la vía aérea se acompañó, aunque no se correlacionó, con los niveles séricos de interleuquina 18 (IL-18). Nuestros resultados fueron confirmados por otros, con la demostración de un incremento de los niveles pleurales y séricos de IL-18, los cuales se correlacionaron con los marcadores de apoptosis en pacientes con diferentes formas de tuberculosis. Durante los últimos 2 años no hubo estudios que exploraran un condensado del aire exhalado por los sujetos con tuberculosis pulmonar. Sólo en modelos con animales se confirmó el papel significativo del óxido nítrico (NO) en la inhibición del crecimiento de las micobacterias. El progreso más importante fue la evaluación de la función de la IL-18 en la inmunidad innata. Se reconoce que solamente el 10% de las personas infectadas presentarán tuberculosis durante toda su vida, y que la primera línea de defensa del hospedero resulta crucial para contener la infección. En un estudio *in vitro* se observó que la IL-18 formaba parte de la activación de los linfocitos *natural killer* (LNK) y de la restricción de la replicación de las micobacterias. Por otra parte, la IL-18 podía liberarse a partir de los LNK activados y de los neutrófilos. Además, se produce también IL-18 durante la secreción de dos factores principales de virulencia del sistema ESX-1 de las micobacterias (ESAT-6 y CFP-10). El incremento de la concentración de la IL-18 en el microambiente podría asociarse con efectos protectores durante el curso de la infección por micobacterias.

**Palabras clave:** tuberculosis, interleuquina 18, estrés oxidativo, peróxido de hidrógeno

Durante los últimos 2 años no hubo estudios que evaluaran el aire espirado de los pacientes con tuberculosis pulmonar, pero se lograron mejorías significativas en nuestra comprensión de las reacciones inmunitarias contra *M. tuberculosis*, en especial en relación con la función de la interleuquina 18 (IL-18). Si bien inicialmente la IL-18 se consideró un potente inductor de las citoquinas de los linfocitos T *helper* tipo 1 (Th1), recientemente se demostró que esta citoquina puede mediar tanto la respuesta inmune de los Th1 como de los Th2.<sup>1</sup> Sólo en unos pocos artículos se demostró el papel de la IL-18 en situaciones clínicas típicas. El-Masry y col.,<sup>2</sup> como en nuestro estudio, encontraron que los niveles séricos de IL-18 se elevaban significativamente en los pacientes con tuberculosis pulmonar en comparación con los controles sanos, y se correlacionaban positivamente con los niveles séricos del

Recepción: 9/3/2009 - Aprobación: 13/9/2009

Primera edición, [www.sicisalud.com](http://www.sicisalud.com): 22/10/2009

Enviar correspondencia a: Sylwia Kwiatkowska, Medical University of Lodz, Okólna str. 181, 91-520, Lodz, Polonia  
[s\\_kwiat@wp.pl](mailto:s_kwiat@wp.pl)

marcador de apoptosis sFas. Además, en la pleuritis tuberculosa las concentraciones de IL-18 y de otras citoquinas de los Th1, como el interferón gamma y la IL-12, se correlacionaron con el sFasL y fueron más elevadas que en los procesos pleurales neoplásicos u originados en causas no neoplásicas y no relacionadas con la tuberculosis.<sup>3</sup>

Estos autores incluso propusieron que los niveles de las citoquinas de los Th1, así como los de sFasL, podrían ser marcadores diagnósticos útiles en la tuberculosis. Aunque algunos grupos demostraron recientemente la función de la IL-18 en la regulación de los procesos de apoptosis, estos datos no son coherentes. Mientras que se reveló el papel protector de la IL-18 en la apoptosis mediada por el Fas en los hepatocitos o en los queratinocitos humanos normales,<sup>4,5</sup> Lochner y col.<sup>6</sup> verificaron de manera inesperada su efecto deletéreo en la primera etapa de la infección por *Listeria monocytogenes*. En los ratones con deficiencia de IL-18 infectados por *L. monocytogenes* se observó una reducción de la apoptosis en el bazo, sucedida de un incremento de la eliminación de bacterias durante los primeros 2 a 3 días posteriores a la infección. De todos modos, durante la pleuritis tuberculosa (un modelo típico de inmunidad protectora bien establecida para *M. tuberculosis*), las citoquinas similares a las producidas por los Th1 que incrementan los marcadores de apoptosis parecen vincularse con un efecto beneficioso.

Es interesante destacar que la producción excesiva de IL-18, una potente citoquina proinflamatoria, también se observó durante el curso de otras enfermedades inflamatorias como el shock séptico, la disfunción orgánica múltiple y los eventos cardiovasculares en pacientes con síndrome metabólico.<sup>7,8</sup> Asimismo, aunque en algunos estudios genéticos se demostró un vínculo entre los polimorfismos del promotor de la IL-18 y el riesgo de enfermedad de Alzheimer de comienzo tardío<sup>9</sup> o de rechazo agudo del injerto en pacientes con trasplante renal,<sup>10</sup> Harinshankor y col.<sup>11</sup> no lograron encontrar una asociación con la susceptibilidad o la resistencia en la tuberculosis pulmonar.

Mientras que se reconoce que los linfocitos CD4+ y CD8+ son cruciales en la respuesta inmune contra *M. tuberculosis*, se conoce poco acerca de la función de los linfocitos *natural killer* (LNK) y los linfocitos T *natural killer* (LTNK). Tanto los LNK y los LTNK como los linfocitos T gamma/delta se definen como linfocitos innatos, con un importante papel en la resistencia del hospedero hacia diferentes patógenos. En nuestra opinión, uno de los más interesantes resultados fue descrito recientemente por Soda-Ovale y col.<sup>12</sup> Ellos verificaron que los macrófagos infectados por *M. tuberculosis* en medios que contenían IL-12 e IL-18 eran capaces de estimular los LTNK con restricción CD1 para incrementar la producción de interferón gamma, la acumulación de óxido nítrico (NO) y, en consecuencia, la supresión del crecimiento bacteriano *in vitro*. Finalmente probaron que la transferencia adquirida de LTNK protegía a los ratones de la carga bacteriana en los pulmones. Este es el primer estudio en el que se demuestra actividad directa de los LNK contra *M. tuberculosis*, en contraste con otros ensayos previos en los cuales no se describieron efectos de los LNK durante la infección tuberculosa en los ratones.<sup>13,14</sup>

Ren y col. observaron resultados similares, si bien por medio de la activación de diferentes receptores involucrados en la respuesta innata.<sup>15</sup> En modelos con animales, evaluaron uno de los patrones moleculares asociados con el patógeno: los oligodesoxinucleótidos CpG, y el patrón de receptor de reconocimiento (PRR) del receptor 9 tipo *toll*. En los ratones pretratados con secuencias de

nucleótidos CpG antes de la infección por la cepa H37Rv, se comprobó una mayor expresión de IL-18 con subsiguiente incremento del interferón gamma y de la sintasa inducible de NO, que disminuyeron significativamente el número de unidades formadoras de colonias en los homogeneizados de pulmón y bazo en las semanas tercera y cuarta posteriores a la infección. El aumento de la eliminación de micobacterias en los ratones también dependió principalmente de la actividad de los IRN y de la acumulación de NO y se asoció con la inhibición del crecimiento bacteriano. Se destaca que las células epiteliales pulmonares también pueden producir cantidades bactericidas de NO en respuesta a la infección por *M. tuberculosis*, por lo cual se incrementa la inmunidad local innata.<sup>16</sup>

En los estudios en seres humanos se reveló un perfil de citoquinas similar al de los LNK en los sujetos con tuberculosis pulmonar y en los controles sanos.<sup>17</sup> Sin embargo, los LNK producían IL-4 con mayor frecuencia que interferón gamma.

Casi 10 años atrás, comunicamos la presencia de estrés oxidativo en pacientes con tuberculosis pulmonar.<sup>18</sup> Estos enfermos tenían concentraciones séricas elevadas de productos de peroxidación lipídica, incluidos dienos conjugados y malondialdehído (MDA). En un estudio reciente de Selek y col.<sup>19</sup> se confirmaron nuestros resultados y se demostró un aumento de los niveles circulantes de hidroperóxidos lipídicos y una menor actividad de la paraoxonasa tipo 1, la cual es capaz de metabolizar los peróxidos grasos y evita la oxidación de las lipoproteínas de baja densidad. Dos meses después de un tratamiento antibiótico exitoso, se percibió un descenso de la concentración sérica de MDA en los pacientes con tuberculosis pulmonar.<sup>20</sup> Esto fue acompañado por la disminución de los niveles séricos de dos antioxidantes, las vitaminas C y E, pero sólo la concentración de vitamina C se elevó significativamente en respuesta al tratamiento antibiótico.<sup>20</sup> Por el contrario, Seyedrezazadeh y col.<sup>21</sup> percibieron la disminución de los niveles séricos de MDA sólo en los sujetos con tuberculosis pulmonar que recibieron suplementos con vitamina E y selenio. De forma colectiva, en estos estudios se confirmó la existencia de estrés oxidativo sistémico acompañado por el descenso de la concentración de antioxidantes circulantes seleccionados en los pacientes con tuberculosis pulmonar activa.

Se propusieron algunas explicaciones sobre la función de los fármacos antituberculosos, pero lamentablemente no se definió aún su papel en el estrés oxidativo de los sujetos con tuberculosis. Se confirmó que las catalasas/peroxidasas son esenciales para el control del estrés oxidativo en *M. tuberculosis* y de la activación de la isoniazida en su carácter de prodroga.

Aunque en la mayor parte de las micobacterias de crecimiento lento la proteína *oxyR* parece ser el regulador central de la respuesta al estrés oxidativo, esta molécula desapareció durante la evolución en *M. tuberculosis*. Para compensar esta deficiencia, la reductasa de alquil-hidroperóxido ha sido involucrada en la respuesta a las ROS y los IRN.<sup>22</sup> Recientemente se observó que el estrés oxidativo inducido por la isoniazida no se incrementó con la coadministración de rifampicina en las ratas.<sup>23</sup> Además, la reconocida hepatotoxicidad provocada por la isoniazida en los seres humanos fue mediada por apoptosis inducida por las ROS, según descubrieron Bhadauria y col.<sup>23</sup> en líneas celulares de hematoma (Hep-G2).

En nuestra opinión, el último hallazgo importante es el papel de la IL-18 en la inmunidad innata referida al sistema de secreción ESX-1. El sistema ESX-1 codificado en la



región de diferencia 1 (RD-1) y sus sustratos, en especial el objetivo antigénico de secreción temprana tipo 6 (*early secreted antigenic target-6* [ESAT-6]) y la proteína de filtrado de cultivos tipo 10 (*culture filtrate protein-10* [CFP-10]), constituyen los principales determinantes de la virulencia de las micobacterias. El sistema ESX-1 está implicado en la interrupción de la maduración de los fagosomas, en la formación de granulomas, en la lisis celular y en la secreción de citoquinas. Koo y col.<sup>24</sup> establecieron que, después de la fagocitosis de las micobacterias, el sistema ESX-1 provocó la exocitosis de los lisosomas de los macrófagos, así como la liberación de IL-18 e IL-1-beta. No obstante, la secreción de estas citoquinas sólo tuvo lugar en respuesta a los bacilos vivos y fue dependiente del sistema ESX-1, mientras que las micobacterias con deficiencia de este sistema sólo fueron capaces de inducir la síntesis de IL-18 e IL-1-beta sin liberación de estas moléculas desde las células inflamatorias. La posibilidad de escape de las defensas del hospedero de aquellas cepas con RD-1 fue investigada por Smith y col.<sup>25</sup> quienes encontraron que una cepa virulenta de *M. marinum* pudo inducir la polimerización de la actina para formar poros de membrana, que facilitaban la diseminación bacilar de una célula a otra. Además, esta actividad se correlacionaba con la secreción de ESAT-6. Se destaca que las micobacterias virulentas lograban inhibir también la producción de ROS mediante el uso de estas proteínas secretoras y su complejo ESAT-6:CFP-10,<sup>26</sup> con la creación de un entorno más favorable para estos microorganismos. Por lo tanto, el sistema ESX-1, que por un lado parece desempeñar un papel crucial en la virulencia de las micobacterias, puede, por otra parte, ejercer una función protectora en el microambiente durante la infección micobacteriana mediante la producción de IL-18, un potente factor inductor del interferón gamma. Asimismo, se demostró que los macrófagos humanos estimulados con IL-18 e IL-12 podían producir interferón gamma.<sup>27</sup>

Si bien se conoce parcialmente la misión precisa de los neutrófilos en la infección tuberculosa, es interesante señalar que encontramos una correlación positiva entre la concentración de IL-18 y el recuento de neutrófilos en los pacientes con tuberculosis pulmonar.<sup>28</sup> La IL-18 puede inducir la síntesis de IL-8,<sup>29</sup> así como quimiotaxis y migración

de los neutrófilos.<sup>30</sup> Se agrega que los neutrófilos pueden activar los LNK.<sup>31</sup> Por lo tanto, es posible que los neutrófilos, por activación de la caspasa-1, puedan además producir IL-18 madura en respuesta a *M. tuberculosis*. Esta hipótesis se fundamenta en la observación de un incremento de la respuesta temprana a *L. monocytogenes* (otra bacteria grampositiva intracelular) mediante el aumento de la cantidad de los macrófagos y los neutrófilos en los ratones.

En consecuencia, durante la fase inicial de la inmunidad innata, la mayor producción de IL-18 por los LNK activados, y probablemente por los neutrófilos, en el sitio de la infección por micobacterias estimuló la secreción de interferón gamma, con la comprobación del vínculo entre las respuestas inmunes adquirida e innata. Estos hallazgos respaldan nuestra hipótesis previa sobre la IL-18, la cual une dos fases de la respuesta inmune. Además, como se describió recientemente, los LNK activados ya sea por los monocitos estimulados por *M. tuberculosis* o bien por la exposición a IL-12, IL-15 e IL-18 provocaron la lisis de los linfocitos T reguladores expandidos (CD4+ CD25+ Foxp3+).<sup>32</sup> El Foxp3 es un factor de transcripción que representa un marcador específico de los linfocitos T naturales reguladores que se expresan en los seres humanos y en los ratones.<sup>33,34</sup> Los linfocitos T reguladores, que constituyen entre el 5% y el 10% de los linfocitos T circulantes, se incrementan en los pacientes con tuberculosis y disminuyen la función de los linfocitos T. Así, esta inhibición de los linfocitos T reguladores podría inclinar el equilibrio de la reacción inmune hacia una acción efectora en lugar de un efecto regulador.

En conclusión, los estudios *in vitro* y las experiencias con animales de laboratorio tienen las mismas limitaciones y los resultados difieren en cierto modo de aquellos obtenidos en los ensayos clínicos. Sin embargo, los últimos datos traen nuevas perspectivas acerca de la función de la IL-18, especialmente en la inmunidad innata contra *M. tuberculosis*. De todas maneras, se necesitan más estudios para establecer de manera definitiva el papel de esta citoquina, así como el del estrés oxidativo, en las manifestaciones clínicas y la evolución de la tuberculosis.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2010  
www.siic.com

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

#### Bibliografía

- Nakanishi K, Yoshimoto T, Tsutsui H, Okamura H. Interleukin-18 is a unique cytokine that stimulates both Th1 and Th2 responses depending on its cytokine milieu. *Cytokine Growth Factor Rev* 12(1):53-72, 2001.
- El-Masry S, Loffy M, Nasif WA, El-Kady IM, Al-Badrawy M. Elevated serum level of interleukin (IL)-18, interferon (IFN)-gamma and soluble Fas in patients with pulmonary complications in tuberculosis. *Acta Microbiol Immunol Hung* 54(1):65-77, 2007.
- Budak F, Uzaslan EK, Cangur S, Goral G, Oral HB. Increased pleural soluble Fas ligand (sFasL) levels in tuberculosis pleurisy and its relation with T-helper type 1 cytokines. *Lung* 186(5):337-343, 2008.
- Smith J, Manoranjan J, Pan M et al. Evidence for pore formation in host cell membranes by ESX-1-secreted ESAT-6 and its role in Mycobacterium

- marinum* escape from vacuole. *Infect Immun* 76(12):5478-5487, 2008.
- Yamamoto N, Murata K, Yoneda K et al. Protective role of interleukin-18 against Fas-mediated liver injury. *Int J Mol Med* 22(1):43-48, 2008.
- Lochner M, Kastenmuller C, Neuenhahn M et al. Decreased susceptibility of mice to infection with *Listeria monocytogenes* in the absence of interleukin-18. *Infect Immun* 76(9):3881-3890, 2008.
- Delogu G, Famularo G, Tellan G et al. Lymphocyte apoptosis, caspase activation and inflammatory response in septic shock. *Infection* 36(5):485-487, 2008.
- Roetman B, Schinkel C, Wick M, Frangen T, Muhr G, Koller M. Elevated systemic interleukin-18 in multiple injured patients is not related to clinical outcome. *J Interferon Cytokine Res* 28(12):741-747, 2008.
- Yu JT, Tan L, Song JH et al. Interleukin-18 promoter polymorphisms and risk of late onset Alzheimer's

- disease. *Brain Res* 1253:169-175, 2009.
- Kim CD, Ryu HM, Choi HJ et al. Association of G-137C IL-18 promoter polymorphism with acute allograft rejection in renal transplant recipients. *Transplantation* 86(11):1610-1614, 2008.
- Harishankar M, Selvaraj P, Rajeswari DN, Anand SP, Narayanan PR. Promotor polymorphism of IL-18 gene in pulmonary tuberculosis in South Indian population. *Int J Immunogenet* 34(5):317-320, 2007.
- Sada-Ovalle I, Chiba A, Gonzales A, Brenner MB, Behar SM. Innate invariant NKT cells recognize Mycobacterium tuberculosis-infected macrophages, produce interferon-gamma, and kill intracellular bacteria. *PLoS Pathol* 4:e1000239, 2008.
- Sugawara I, Yamada H, Mizuno S, Li CY, Nakayama T, Taniguchi M. Mycobacterial infection in natural killer T cell knockout mice. *Tuberculosis* 82(2-3):97-104, 2002.

# La desregulación del complemento influye en el pronóstico de los niños trasplantados por síndrome urémico hemolítico

## *Complement regulation disorders and outcome after transplantation in children with atypical hemolytic uremic syndrome*

Alejandra Rosales, Columnista Experta de SIC  
PhD Student, Innsbruck Medical University, Innsbruck, Austria

Johannes Hofer, Innsbruck Medical University, Innsbruck, Austria  
Lothar Bernd Zimmerhackl, Innsbruck Medical University, Innsbruck, Austria

### Abstract

*Hemolytic uremic syndrome (HUS) is the main cause of acute renal failure in children, and the primary diagnosis in 4.5% of children in chronic renal transplantation therapy. HUS is characterized by acute renal failure, hemolytic anemia and thrombocytopenia. The typical form of HUS follows gastrointestinal infection by enterohemorrhagic Escherichia coli. 5% of all HUS cases show an atypical or recurrent course. Mutations in complement regulatory proteins play an important role in the pathogenesis of atypical HUS and in the outcome after renal transplantation. These patients have a very high risk of graft loss due to recurrence of HUS or thrombosis. Patients with HUS and no evidence of EHEC infection should be fully investigated for the known complement disorders and for autoantibodies against factor H. An accurate diagnosis of HUS based on the latest knowledge of complement dysregulation should help in predicting the risk of graft failure. New therapies are emerging and give hope for better future treatment of this severe disease.*

**Key words:** end stage renal disease, plasmapheresis, factor H, eculizumab, liver transplantation, antibodies



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

### Resumen

El síndrome urémico hemolítico (SUH) es la principal causa de insuficiencia renal aguda en pediatría y el diagnóstico primario del 4.5% de los niños en tratamiento por trasplante renal crónico. El SUH se caracteriza por insuficiencia renal aguda, anemia hemolítica y trombocitopenia. La presentación característica del SUH es luego de una infección gastrointestinal por *Escherichia coli* enterohemorrágica (ECEH). El 5% de todos los casos de SUH muestra un curso atípico recurrente. Las mutaciones en las proteínas reguladoras del complemento tienen un papel importante en la patogénesis de SUH atípico y en los resultados después del trasplante renal. Estos pacientes tienen un riesgo muy alto de pérdida del injerto debido a la recurrencia del SUH o a trombosis. A los pacientes con SUH y sin evidencia de infección por ECEH se les debería realizar un análisis completo de los trastornos del complemento conocidos y de autoanticuerpos contra el factor H. Un diagnóstico certero de SUH basado en los últimos conocimientos sobre trastornos en la regulación del complemento debería ayudar a predecir el riesgo de fracaso del injerto. Están emergiendo nuevas terapias que brindan esperanza para un mejor tratamiento futuro de esta grave enfermedad.

**Palabras clave:** enfermedad renal terminal, plasmaféresis, factor H, eculizumab, trasplante hepático, anticuerpos

### Introducción

El síndrome urémico hemolítico (SUH) es la principal causa de insuficiencia renal aguda en pediatría y el diagnóstico primario del 4.5% de los niños en tratamiento por trasplante renal crónico.<sup>1</sup> La forma más frecuente está asociada con las infecciones de origen alimentario por *Escherichia coli* productora de toxina shiga. En estos casos, al comienzo del SUH continúa un episodio de gastroenteritis enterohemorrágica con diarrea (D<sup>+</sup> EHEC<sup>+</sup> SUH). La mayoría de los casos tienen un curso autolimitado y un resultado relativamente bueno en el corto plazo.<sup>2,3</sup> Un grupo heterogéneo de pacientes, 5% de todos los casos de SUH, muestran un curso "atípico" (SUHa) o recurrente de la enfermedad que puede ser esporádico o familiar, en los que una infección por EHEC es excluida como causa de la enfermedad (D<sup>-</sup> EHEC<sup>-</sup> SUH).<sup>3</sup> No está claramente definida la forma atípica o recurrente del SUH, se la

utiliza arbitrariamente para describir casos de SUH en los que las características de anemia hemolítica microangiopática o trombosis con insuficiencia renal vuelven a presentarse luego de 14 días de un episodio previo de SUH.<sup>4</sup> A diferencia de la EHEC<sup>+</sup> SUH<sup>+</sup>, los pacientes con recaídas de la forma D<sup>-</sup> EHEC<sup>-</sup> del SUH tienen mala evolución: hasta el 50% de los casos progresan a insuficiencia renal terminal y el 25% puede fallecer en la fase aguda de la enfermedad.<sup>3</sup>

Existe importante evidencia de que los principales factores predisponentes al SUHa son las mutaciones en las proteínas reguladoras del complemento y la activación permanente de la vía de activación alternativa<sup>5</sup> (Figura 1). Sin embargo, la etiología es aún desconocida en algunos casos individuales.<sup>6</sup> Los factores predisponentes para el SUHa son las mutaciones en las proteínas reguladoras del complemento: FH, MCP (también conocida como CD46) y FI. Se han descrito también mutaciones en los componentes activadores de la vía alternativa, FB y C3, como factores predisponentes.<sup>7,8</sup> En pacientes con SUHa también se ha informado disfunción del factor H adquirida debido a anticuerpos anti-factor H.<sup>9</sup> Sin embargo, existe fuerte evidencia de que las mutaciones tienen penetrancia incom-

Recepción: 5/12/2008 - Aprobación: 16/7/2009  
Primera edición: www.sicci.com, 21/8/2009

Enviar correspondencia a: Lothar Bernd Zimmerhackl, Innsbruck Medical University, 6020, Innsbruck, Austria  
lothar-bernd.zimmerhackl@uki.at

Agradecimiento: A Lothar B. Zimmerhackl y Johannes Hofer, Universitätsklinik für Kinder und Jugendheilkunde, Innsbruck, Austria.

pleta y son sólo factores predisponentes a la enfermedad. El conocimiento profundo de los factores genéticos y de la predisposición familiar es de gran importancia para el tratamiento de la enfermedad y juega un papel importante en la evolución del trasplante y en desaconsejar el injerto de donante vivo relacionado como posible tratamiento para el SUHa.<sup>4</sup>

### El sistema del complemento

El factor H es una glucoproteína sérica sintetizada por el hígado. Es el principal regulador de la fase líquida de la vía alternativa del sistema del complemento, donde actúa como cofactor de la enzima de desactivación de C3B por el factor I, en la inactivación de C3b, y también acelera la declinación de la convertasa C3. El gen que codifica CFH se encuentra localizado en el brazo largo del cromosoma 1 en el *locus* 1q32. CFH es el miembro más caracterizado de la familia de las proteínas CFH, que también incluye los reguladores del complemento similares a la proteína 1 y cinco proteínas relacionadas con CHF: CFHR1, CFHR2, CFHR3, CFHR4 y CFHR5. Las proteínas relacionadas con CHF actúan incrementado la actividad de los cofactores CFH. La mayoría de las mutaciones CFH son heterocigotas y afectan la superficie de unión de la región terminal C.<sup>10</sup> Se observa un mecanismo similar en pacientes con anticuerpos anti-CFH: bloquean la función CFH mediante su unión con la región terminal C de CFH, e inhiben su función reguladora.<sup>11,12</sup> La eliminación de CFHR1 y CFHR3 está asociada a un riesgo elevado de SUHa y puede predisponer al desarrollo de anticuerpos anti-CFH.<sup>12-16</sup> Los pacientes con mutaciones de CFH tienden a presentar la enfermedad a edad temprana (70% antes de los 12 años), a tener un curso de recaídas, y el 70% de los casos progresan a insuficiencia renal terminal o muerte.<sup>14,15</sup>

Información aún no publicada de nuestro grupo muestra una correlación significativa en la delección de CFHR1 y CFHR3 en los pacientes con SUHa y con anticuerpos anti-CFH. En los pacientes con anticuerpos anti-CFH se observa un inicio más tardío de la enfermedad.<sup>16</sup>

La proteína cofactor de membrana (MCP/CD46) es un regulador del complemento ligado a la membrana con una amplia expresión. Degrada tanto a C3b como a C4b en las células huésped, y las protege del ataque del complemento, al servir como cofactor para el factor I. En los pacientes con SUHa se han informado cuatro mutaciones diferentes que son responsables del 10% al 13% de los casos de SUHa.<sup>14</sup> La mutación del MCP asociada a SUH produce recaídas frecuentes pero no progresa tan rápido hacia insuficiencia renal terminal.<sup>15</sup>

El factor I es una glucoproteína sérica que fragmenta C3b y C4b en presencia de cofactores como CFH y MCP. Las mutaciones en el factor I parecen ser una causa menos frecuente de SUHa que las mutaciones en CFH o MCP. Los pacientes que presentan estas mutaciones son muy jóvenes y el curso clínico es muy grave.<sup>14</sup>

También se han descrito mutaciones en el factor B y en C3 y éstas parecen brindar una mejora en la función al hacer la C3 convertasa más resistente a la declinación.<sup>7,8,17</sup>

### Riesgo de recurrencias y respuesta clínica

La literatura sobre recurrencias luego del trasplante hepático o renal en pacientes con SUH recurrente muestra un alto riesgo de pérdida del injerto debido a la recurrencia de la enfermedad o a trombosis. Entre los casos publicados, alrededor del 50% de los pacientes con D+ EHEC+ SUH presentaron una recurrencia de la enfermedad en el injerto, y en más del 90% de los casos se produjo fracaso del injerto.<sup>1,9</sup>

En 2006, Caprioli y col. analizaron el impacto de las mutaciones del factor de complemento sobre la evolución clínica y los resultados en 156 pacientes con SUHa. Observaron una o más recurrencias en 15 (42%) pacientes con mutaciones en CFH, 2 (6%) en enfermos con mutaciones en el factor I, y en 9 (14%) pacientes con mutación en MCP. Los niveles de C3 se encontraban reducidos en 16 (31%) de los pacientes con mutaciones en CFH, en 3 (5%) con mutaciones en el factor I, y en 4 (12%) enfermos con mutaciones en MCP. En el trabajo de Caprioli y col., el 56% de los pacientes eran genéticamente heterogéneos (sin mutaciones en CFH, MCP o IF), con una respuesta al tratamiento y evolución clínica variables.

Los pacientes con mutaciones en MCP tenían un mejor pronóstico: 85.7% presentaron remisión completa luego del primer episodio y permanecieron libres de diálisis a largo plazo, en comparación con el 17.5% de los pacientes con mutaciones en CFH. Estos últimos necesitaron tratamiento intensivo y el 70% falleció o evolucionó a insuficiencia renal terminal dentro del año del primer episodio o como consecuencia de las recaídas. Catorce de los 156 pacientes requirieron trasplante renal. De este grupo, dos pacientes tenían mutaciones en MCP y ambos tenían una buena función del injerto después de diez años. Cinco de los seis injertos en pacientes con mutación en CHF y 2 de 2 con mutación en IF se perdieron debido a recurrencias de la enfermedad. En 14 pacientes sin mutaciones, 10 injertos funcionaron bien luego de un año, 3 tuvieron recurrencia de la enfermedad y 4, rechazo agudo.<sup>14</sup>

En 2007, Sellier-Leclerc y col. evaluaron el impacto de las distintas mutaciones del complemento en la evolución de 46 niños con SUHa. En este grupo, 10 (22%) tenían mutaciones en CHF, 6 (13%) en IF, 1 (2%) e CHF e IF, y 7 (15%) las presentaban en MCP. Veintidós (48%) no tenían defectos en estos genes. Los niveles de C3 eran bajos en 9 de los 10 pacientes con mutaciones en CFH. Los niveles de C3 eran diferentes significativamente en los cuatro grupos con mutaciones, se encontró el más bajo en las mutaciones en CFH. La edad de comienzo fue significativamente diferente entre los cuatro grupos. Los pacientes con mutaciones en CFH o IF tenían la menor edad de inicio, el 70% antes del año de edad.

Respecto de la recurrencia del SUHa, 25 (45%) pacientes tuvieron uno o dos episodios de SUH en intervalos de un mes a nueve años, 9 pacientes tuvieron cuatro o más episodios. El número de recaídas fue significativamente diferente entre los cuatro grupos; el mayor número se registró en el grupo MCP y en el de pacientes indeterminados. Las recidivas en los pacientes con MCP mutada con recuperación completa fueron comunes, a diferencia del grupo con CFH mutada, en el que 8 pacientes (80%) fallecieron o evolucionaron a enfermedad renal terminal.

En el trabajo de Sellier-Leclerc, se llevaron a cabo 24 trasplantes renales en 15 pacientes. Diez de los 15 tuvieron al menos un fracaso del injerto debido a trombosis o a recurrencia del SUH (y uno debido a infección por citomegalovirus). Uno de los 6 pacientes trasplantados tuvo una evolución de doce años sin eventos. Las causas del fracaso temprano del injerto fueron: recurrencia del SUH, en un paciente, y trombosis arterial, en dos. De los dos pacientes con mutaciones en IF, uno tuvo una evolución sin complicaciones durante cinco años y el otro tuvo una recurrencia del SUH quince días después del trasplante. Un paciente con mutación en MCP fue trasplantado y tuvo una evolución sin complicaciones durante 5.6 años. Pero perdió el injerto debido al rechazo.<sup>15</sup>

Autor	Año de publicación	Edad de comienzo (media)	Sexo	Edad al trasplante	Nº de pacientes	Nº de injertos y tipo de trasplante	Etiología	Resultado
Lyau y col. <sup>20</sup>	2000	3 años	F	46 meses	1	1	Deficiencia factor H	Muerte por recidiva de SUH
Florman y col. <sup>21</sup>	2002	5 meses		3 años	2	2 (riñón)		Falla de injerto por recidiva de SUH
Remuzzi y col. <sup>22</sup>	2002	6 meses	M	2 años	1	1 trasplante hígado-riñón Segundo trasplante hepático	Mutación factor H	Falla de injerto y hepatoencefalopatía por rechazo, Segundo trasplante hepático exitoso
					63	77 (riñón)	Mecanismo desconocido	Recidiva en 13 (21%) pacientes y 21 injertos
					11	11 (riñón)	Deficiencia factor H	Seis casos de falla de injertos por recidiva y rechazo, dos por recidiva
					7	7 (riñón)	Mutación factor H	Recidiva en ambos injertos
				4 meses a 17.6 años después del inicio de SUH	11	14 (riñón)	Transmisión autosómica recesiva o dominante de mecanismo desconocido	Recidiva en nueve injertos
Loirat y col. <sup>1</sup>	2003				1	2 (riñón)	Deficiencia vWF-cp	Sin recidiva en el segundo trasplante
Cheong y col. <sup>23</sup>	2003	3 meses	M	30 meses	1	1 (hígado, APOLT)	Mutación factor H	Falleció luego de 11 meses de APOLT debido a insuficiencia hepática
Olie y col. <sup>24</sup>	2004	3 años	F	6 y 12 años	1	2 (riñón)	Mutación factor H	Recidiva de SUH sin trombocitopenia y hemólisis (confirmado por biopsia)
Remuzzi y col. <sup>25</sup>	2005	13 meses	F	2 años	1	1 (trasplante hígado+ riñón cadavérico)	Mutación factor H	Falleció 3 días después del trasplante por insuficiencia multiorgánica
					14	17 (riñón)	Sin mutación	10 buena función renal luego de un año, 3 recidiva de SUH y 4 rechazo agudo
					6	6 (riñón)	Mutación CFH	1 tuvo buena evolución de la función renal después de un año y 5 recidiva de SUH
					2	2 (riñón)	Mutación MCP	2 tuvieron buena función renal después de 1 año
Caprioli y col. <sup>14</sup>	2006				1	2 (riñón)	Mutación IF	2 sin recidiva de SUH
					5	6 (riñón)	Mutación CFH	5 con recidiva de SUH y una evolución sin complicaciones durante 12 años
					2	2 (riñón)	Mutación factor I	Uno con evolución sin complicaciones por 3.6 años, y el otro. Recidiva SUH
					1	1 (riñón)	Mutación factor I + factor H	Evolución sin complicaciones durante 5 años
		1 día a 16 años (32 de 46 con inicio antes de los 2 años)			1	1 (riñón)	Mutación MCP	Rechazo después de 5.6 años
Sellier-Leclerc y col. <sup>15</sup>	2007				6	14 (riñón)	SUH sin explicación	6 fallas por trombosis 2 por recidiva SUH, 1 por rechazo y 1 por infección por CMV
Scheiring y col. <sup>4</sup>	2007	4.8 años		6.6 años	10	20 (riñón)		5 pacientes retransplantados debido a recidiva y 2 por trombosis; 3 fueron exitosos
					27	36 (riñón)	Mutación CFH	73.7% recidivas de SUH
					3	4 (riñón)	Mutación IF	100% recidivas de SUH
					4		Mutación MCP	Sin recidiva
Bresin y col. <sup>26</sup>	2007				51		No se encontró mutación	59.4% recidivas
Jalanko y col. <sup>19</sup>	2008	2 y 17 años		2 y 17 años	2	2 (trasplantes hígado-riñón)	Mutación factor H	Sin recidivas después de 9-15 meses
Saly y col. <sup>18</sup>	2006	4 meses	M	2 y 4 años	1	2 (1 hígado-riñón relacionado y 1 hígado-riñón)	Mutación factor H	Recidiva en primer injerto a las 2 semanas y sin recidivas por dos años luego del trasplante hígado-riñón

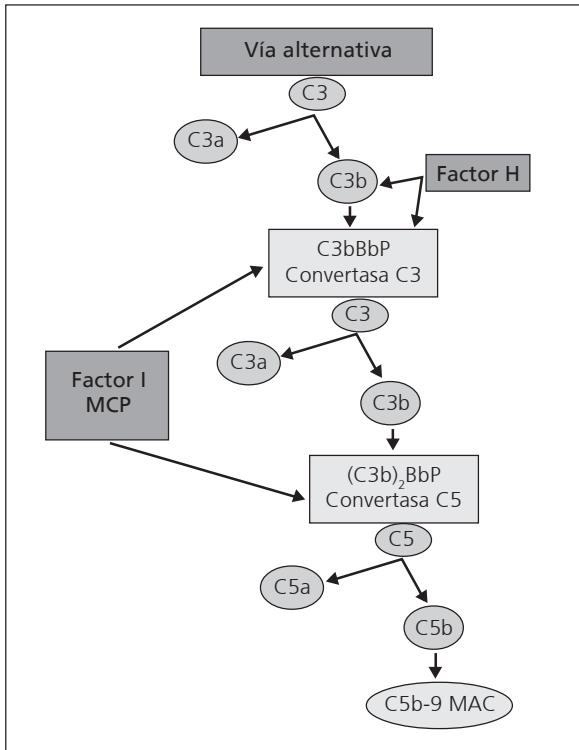


Figura 1. Diagrama del sistema del complemento que muestra la vía alternativa y los sistemas reguladores.

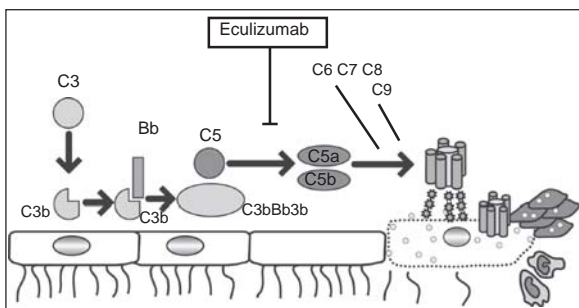


Figura 2. El eculizumab previene la activación de C5 y la formación del complejo de ataque a la membrana en la superficie celular.

En 2007, Scheiring y col., en un estudio multicéntrico, informaron 40 casos de SUHa. Se trasplantaron 20 riñones a 10 pacientes de este grupo. El tratamiento resultó en exitoso sólo en 3, 5 se perdieron debido a la recurrencia del SUHa y 2 debido a trombosis. Un solo paciente tenía un mutación en CHF y C3 bajo. Este enfermo fue trasplantado en cuatro oportunidades y todas las veces presentó complicaciones debido a recurrencias.<sup>4</sup>

Estas tres publicaciones coinciden con los casos que ya habían sido informados en la literatura. En el trabajo de Sellier-Leclerc la recurrencia postrasplante del SUH se produjo en el 53% del grupo y fue significativamente superior en los pacientes con mutación en CFH, 80%; una proporción similar al 83% informado por Caprioli, y al 74% de Bresin y col.<sup>14,26</sup>

Los pacientes con mutaciones en IF tuvieron además peores resultados luego del trasplante renal. En pacientes con MCP mutado no se esperan recurrencias porque el injerto trae MCP no mutado. No se observaron recurrencias luego del trasplante en el trabajo de Caprioli, pero la literatura informa recurrencias en 2 de 10 de estos pacientes.<sup>9,17</sup>

El riesgo de recurrencias en los pacientes con mutaciones en CFB y C3 no se encuentra bien documentado.

Los pacientes señalados en la literatura como indeterminados o sin mutaciones no fueron evaluados (o al me-

nos no fue informado) para anticuerpos anti-CFH. La evolución de estos pacientes luego del trasplante renal será evaluada en futuras publicaciones.

Dado que CFH es sintetizado en el hígado, se ha propuesto un trasplante combinado de hígado y riñón en los pacientes con SUH grave y mutación demostrada en CFH. Las primeras experiencias publicadas resultaron decepcionantes: un niño tuvo graves secuelas neurológicas luego de dos trasplantes de hígado,<sup>22</sup> y dos fallecieron, uno debido a lesiones trombóticas en el hígado, probablemente causadas por la activación del complemento en los vasos hepáticos luego del trasplante.<sup>25</sup>

Saland y col. informaron en 2006 el primer trasplante combinado de hígado y riñón exitoso en un paciente de 5 años de edad que había perdido el injerto renal dos semanas después del trasplante por la recurrencia de la enfermedad a la edad de 2 años. El paciente tenía niveles bajos de CHF y dos mutaciones en diferentes alelos. Los autores le atribuyen el éxito al intercambio de plasma inmediatamente antes y durante la cirugía, que se considera remueve el CHF mutante y provee un tipo silvestre de CHF que previene la activación hepática y sistémica del complemento. No hubo recurrencia de SUH y ambos injertos funcionan luego de 2 años.<sup>18</sup> En 2008, Jalanko y col. informaron dos pacientes con trasplante exitoso de hígado y riñón luego de 15 y 9 meses de seguimiento. Los pacientes eran familiares y tenían la misma mutación heterocigota en CFH. El intercambio de plasma se realizó en ambos pacientes antes y después del trasplante hepático.

## Discusión

El pronóstico global de los pacientes con SUHa es malo. Los enfermos con SUHa tienen un preocupante alto riesgo de recaídas después del trasplante. La enfermedad recidivante, la rápida progresión hacia la enfermedad renal terminal y la pérdida de injertos por recaídas o trombosis muestra un mayor riesgo de mala evolución luego del trasplante, pero ningún otro factor clínico pronóstico ha sido útil para identificar pacientes con alto riesgo de mala evolución.<sup>4,26</sup> Sin embargo, la detección sistemática de las mutaciones del complemento parece correlacionar diferentes mutaciones con el riesgo de recaídas y fracaso del injerto.

Los casos revisados muestran que la presencia de mutaciones en CHF está asociada a un mal pronóstico luego del trasplante. La incidencia de fracaso del injerto y de recurrencias es más alta en pacientes con CFH mutada. Dado que CFH es sintetizada en el hígado, el trasplante renal no corrige el defecto genético, la deficiencia de CFH y la activación del complemento que puede conducir a una recidiva de la enfermedad. Lo mismo sucede con pacientes con mutaciones en FI. Como el factor B también es un factor sérico, se podría predecir lo mismo para CFH y FI, pero se requieren más investigaciones para dar un pronóstico más preciso.<sup>7</sup>

Por el contrario, como el MCP es un regulador transmembrana, trasplantar un riñón normal debería corregir el defecto y los pacientes deberían tener una baja tasa de recurrencias al estar protegidos por un tipo silvestre de MCP proveniente del donante. De hecho, las tasas de recidiva en estos pacientes fueron significativamente menores que en otros grupos.

El trasplante proveniente de un donante vivo relacionado no tiene mejor pronóstico ni para el receptor ni para el donante. Si este tratamiento es considerado, se debería realizar la tipificación del genotipo de los reguladores del complemento en el donante, dado que es un importante

factor de riesgo de recidivas en el receptor con defectos del complemento conocidos y de enfermedad *de novo* en el donante. El examen genético no disminuye el riesgo en pacientes con bases genéticas desconocidas de la enfermedad. En familiares con defectos del complemento conocidos también es imposible predecir el riesgo de SUHa *de novo* debido a la penetrancia incompleta de la enfermedad.

Los pacientes con mutaciones en CFH, FI, FB y C3 no deberían recibir trasplantes de donante vivo relacionado debido al alto riesgo de pérdida del injerto. Este tipo de trasplante es motivo de debate para pacientes con mutaciones en MCP.

Dado que CFH es sintetizada en el hígado, se propuso un trasplante combinado de hígado y riñón como tratamiento para pacientes con SUHa y mutaciones en CFH. Las primeras experiencias resultaron decepcionantes. En los casos últimamente publicados el trasplante de hígado fue realizado en combinación con intercambio de plasma inmediatamente antes y después del trasplante. Este procedimiento mostró mejores resultados. Sin el intercambio de plasma, el receptor tiene bajos niveles de CFH y la activación del complemento en los vasos hepáticos da como resultado un rápido fracaso del injerto.<sup>18</sup> Este tratamiento podría ser una opción para pacientes con mutaciones en CFH y en otros factores del complemento sintetizados en el hígado, pero se requieren investigaciones más exhaustivas antes de considerarlo un posible tratamiento para el SUHa.

### Nuevo enfoque: anticuerpos monoclonales contra las proteínas del complemento

Teóricamente, los anticuerpos contra las proteínas del complemento que activan el sistema del complemento deberían ser beneficiosas. Dado que el anticuerpo anti-C5

está actualmente disponible y está aprobado por la EMEA y por la FDA (eculizumab) se lo utilizó en una mujer de 37 años con SUH asociado con factor H y pérdida del primer trasplante. Después del segundo trasplante tuvo una recurrencia y no mejoró con la plasmaféresis. Luego de la infusión de eculizumab la paciente respondió y mantiene un buen funcionamiento del injerto sin recurrencias luego de once meses del trasplante (hasta noviembre de 2008). Si ésta es la solución para muchos pacientes con SUHa, será visto en futuras investigaciones (Figura 2).

En conclusión, el trasplante renal debe ser considerado cuidadosamente como tratamiento para los pacientes con SUHa. Los enfermos con esta condición deberían tener un examen completo en el que se evalúen los niveles de C3, las concentraciones plasmáticas de CHF y FI, análisis de mutaciones de C3, CFH, FI y MCP. Se debería también descartar deficiencia de ADAMTS 13.<sup>27</sup> Una mejor identificación de los factores etiológicos se podría traducir en una mejora en el tratamiento del SUHa.

A pesar de los esfuerzos realizados durante los últimos años, la etiología aún es desconocida en casi la mitad de los pacientes con SUHa. Han surgido datos de que, en algunos pacientes, la desregulación del complemento es causada por anticuerpos anti-CFH que bloquean la función de CFH. Los resultados luego del trasplante y el riesgo de recidivas aún no han sido informados para estos pacientes.

Se necesitan urgentemente mayores avances para definir la etiología del SUHa y su relación con la evolución luego del tratamiento. Un conocimiento más profundo permitirá un pronóstico más ajustado de los riesgos y beneficios de las distintas opciones terapéuticas disponibles. Hasta que los riesgos de pérdida del injerto sean mejor comprendidos, el injerto de donante vivo relacionado no debería llevarse a cabo.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2010  
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

- Loirat C, Niaudet P. The risk of recurrence of hemolytic uremic syndrome after renal transplantation in children. *Pediatr Nephrol* 18:1095-1101, 2003.
- Gerber A, Karch H, Allerberger F, Verwey HM, Zimmerhackl LB. Clinical course and the role of shiga toxin-producing *Escherichia coli* infection in the hemolytic-uremic syndrome in pediatric patients, 1997-2000, in Germany and Austria a prospective study. *JID* 186:493-500, 2002.
- Noris M, Remuzzi G. Hemolytic uremic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 16:1035-1050, 2005.
- Zimmerhackl LB, Scheiring J, Prüfer F, Taylor M, Loirat C. Renal transplantation in HUS patients with disorders of complement regulation. *Pediatr Nephrol* 22:10-16, 2007.
- Zimmerhackl LB, Besbas N, Junggraithmayr T, Van de Kar N, Karch H, Karpman D, Landau D, Loirat C, Proesmans W, Prüfer F, Rizzoni G, Taylor MC for the European Study Group of Haemolytic Uraemic Syndromes and Related Disorders. Epidemiology, clinical presentation and pathophysiology of atypical and recurrent hemolytic uremic syndrome. *Semin Thromb Hemost* 32(2):113-20, 2006.
- Gerber A, Kirchoff-Morapadour AH, Obieglo S, Brandis M, Kirschfink M, Zipfel PF, Goodship JA, Zimmerhackl LB. Successful (?) therapy of hemolytic-uremic syndrome with factor H abnormality. *Pediatr Nephrol* 18:952-955, 2003.

- Kavanagh D, Richards A, Atkinson J. Complement regulatory genes and hemolytic uremic syndromes. *Annu Rev Med* 59:293-309, 2008.
- Goicoechea de Jorge E, Harris CL, Esparza-Gordillo J, Carreras L, Aller Arranz E, Abarategui Garrido C, López Trascasa M, Sánchez Corral P, Paul Morgan B, Rodríguez de Córdoba S. Gain of function mutations in complement factor B are associated with atypical hemolytic uremic syndrome. *PNAS* 0603420103, 2007.
- Loirat C, Noris M, Fremeaux-Bacchi V. Complement and the uremic hemolytic syndrome in children. *Pediatr Nephrol* 23:1957-1972, 2008.
- Jószsi M, Zipfel PF. Factor H family proteins and human diseases. *Trends in Immunology* 29(8), 2008.
- Dragon-Durey MA, Loirat C, Cloarec S, Macher MA, Blouin J, Nivet H, Weiss L, Fridman WH, Fremeaux-Bacchi V. Anti-factor H autoantibodies associated with atypical hemolytic uremic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 16:555-563, 2005.
- Jószsi M, Licht C, Strobel S, Zipfel S, Richter H, Heinen S, Zipfel PF, Skerka C. Factor H autoantibodies in atypical hemolytic uremic syndrome correlate with CFHR1/CFHR3 deficiency. *Blood* 111:1512-1514, 2008.
- Zipfel PF, Edey M, Heinen S, Jószsi M, Richter H, Misselwitz J, Hoppe B, Routledge D, Strain L, Hughes AE, Goodship JA, Licht C, Goodship T, Skerka C. Deletion of complement factor-H related genes CFHR1 and CFHR3 is associated with atypical hemolytic uremic

- syndrome. *Plos Genet* 3(3):e41, 2007.
- Caprioli J, Noris M, Brioschi S, Pianetti G, Castelletti F, Bettinaglio P, Mele C, Bresin E, Cassis L, Gamba S, Porrati F, Bucchioni S, Monteferrante G, Fang C, Liszewski MK, Kavanagh D, Atkinson JP, Remuzzi G and for the International Registry of Familial and Recurrent HUS/TTP. Genetics of HUS: the impact of MCP, CFH and IF mutations on clinical presentation, response to treatment and outcome. *Blood* 108:1267-1279, 2006.
- Sellier-Leclerc AL, Fremeaux-Bacchi V, Dragon-Durey MA, Macher MA, Niaudet P, Guest G, Boudalliez B, Bouissou F, Deschenes G, Gie S, Tsimaratos M, Fischbach M, Morin D, Nivet H, Alberti C, Loirat C for the French Society of Pediatric Nephrology. Differential impact of complement mutations on clinical characteristics in atypical hemolytic uremic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 18:2392-2400, 2007.
- Zimmerhackl LB, Hofer J, Petzlberger B, Scheiring J, Giner T, Junggraithmayr T, Fründ S, Knüppel T, Tönshoff B, Drube J, Wygoda S, Dötsch J, Fehrenbach H, Jeck N, Müller T, Pohl M, Kirschfink M, Zipfel P, Würzner R, Janecke, Ullmann R. Deletions of the factor H related proteins 1 and 3 and frequency of factor H autoantibodies in pediatric patients with atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS): influence on complement regulation and transplantation? Abstract for the American Society of Nephrology, 2008.

# Lugar de los antipsicóticos de segunda generación en el tratamiento del trastorno bipolar

## *Second-generation antipsychotics in treating bipolar disorder*




Salvatore Gentile, Columnista Experto de SIIC  
Head, Mental Health Center N 4, 84013, Salerno, Italia

### Abstract

*Despite the growing enthusiasm for the effective use of second-generation antipsychotics (SGAs) in bipolar patients, a systematic review article published in 2007 raised several concerns about the effectiveness of such medications both for treating acute mood episodes and/or for preventing mood changes. Hence, the necessity exists to verify if, during the last two years, there have been new studies which could fully validate the inclusion of SGAs among the first-line pharmacological options for treating bipolar disorder. Unfortunately, however, the most recent studies were quantitatively and qualitatively inadequate in attenuating doubts about the safe and effective use of SGAs in such patients. For this reason, SGAs should currently be considered to be fourth-line agents in all the various phases characterizing the fluctuating course of the disorder. Indeed, the use of such medications should be considered only in the case of failure of therapy with classic mood-stabilizing, anticonvulsivant, antidepressant agents, and/or first-generation antipsychotics (FGAs). Nonetheless, if clinicians believe that treating these patients with SGA-therapy is unavoidable, olanzapine should still be preferred despite its safety limitations. The drug has been the subject of a very large number of well-designed studies which have reflected its efficacy.*

**Key words:** neuroleptics, atypical/second-generation antipsychotics, affective/bipolar disorder, mania, depression, effectiveness, safety, efficacy, discontinuation rate

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

### Introducción

Hace algunos años que la *Food and Drug Administration* (FDA) de los EE.UU. aprobó los antipsicóticos de segunda generación (ASG) para su uso en el trastorno bipolar. Sin embargo, hasta ahora, el aripiprazol y la olanzapina son los únicos ASG indicados tanto para el tratamiento a corto plazo de los episodios agudos mixtos o maníacos asociados al trastorno bipolar I y para el tratamiento de mantenimiento de la enfermedad.<sup>1,2</sup> La quetiapina sólo ha sido aprobada para el tratamiento de episodios agudos mixtos, maníacos y depresivos mayores,<sup>3</sup> mientras que la risperidona y la ziprasidona son meramente indicadas para el tratamiento de los episodios agudos maníacos/mixtos asociados al trastorno bipolar I.

### Resumen

A pesar del entusiasmo creciente por el uso de los antipsicóticos de segunda generación (ASG) en pacientes bipolares, una revisión sistemática publicada en 2007 generó varias dudas sobre la efectividad de estos medicamentos, tanto para el tratamiento de episodios agudos como para la prevención de los cambios del estado de ánimo. Existe, por lo tanto, la necesidad de verificar si durante los dos últimos años se han realizado nuevos estudios que validen la inclusión de los ASG entre las opciones farmacológicas de primera línea para el tratamiento del trastorno bipolar. Sin embargo, desafortunadamente, los estudios más recientes resultaron inadecuados cualitativa y cuantitativamente para reducir las dudas sobre la seguridad y eficacia de los ASG en esos pacientes. Por esta razón, en la actualidad, los ASG deberían considerarse agentes de cuarta línea en todas las diferentes fases que caracterizan el curso fluctuante de este trastorno. De hecho, el uso de estos fármacos debería sólo considerarse en el caso de que los estabilizadores del estado de ánimo, los anticonvulsivos, los antidepresivos o los antipsicóticos de primera generación (APG) fallaran. Si a pesar de ello los clínicos insisten que es indispensable el tratamiento de estos pacientes con ASG, se debería preferir la olanzapina, a pesar de sus limitaciones en cuanto a seguridad, porque esta droga presenta el mayor número de estudios bien diseñados con resultados tranquilizadores en cuanto a su eficacia.

**Palabras clave:** neurolépticos, antipsicóticos atípicos/segunda generación, trastorno afectivo/bipolar, manía, depresión, efectividad, seguridad, eficacia, tasa de interrupción

Estas nuevas indicaciones han llevado a los profesionales tratantes a aumentar progresivamente el uso de ASG en esta condición clínica. De hecho, en 2003, aproximadamente el 10% de los sujetos con trastornos bipolares recibieron prescripciones para ASG,<sup>4</sup> pero dos años después este porcentaje se ha quintuplicado.<sup>5</sup> La frecuencia de prescripciones para ASG también ha aumentado en los niños; en EE.UU., la proporción de pacientes jóvenes que reciben esta medicación se ha incrementado del 8.6 por 1 000 en 1995-1996 al 39.4 por 1 000 en 2001-2002.<sup>6</sup> Es de hacer notar que los incrementos en esta población han sido más pronunciados en el uso en indicaciones no estudiadas que en el de las aprobadas.<sup>6</sup>

A pesar del creciente entusiasmo con el uso de los ASG en este trastorno específico, hace varios meses una revisión completa y sistemática (actualizada a enero de 2007) presentó diversas dudas sobre la utilización de estos fármacos tanto para el tratamiento de los episodios agudos de cambios en el estado de ánimo como para su pre-

Enviar correspondencia a: Salvatore Gentile, Mental Health Center N 4, Piazza Galdi, 84013, Cava De'Tirreni, Salerno, Italia  
salvatore\_gentile@alice.it

vención.<sup>7</sup> En ese momento, la eficacia de los ASG para el tratamiento de los cambios de estado de ánimo parecía ser, en cierta medida, desalentadora, por las siguientes razones.

### Aspectos metodológicos

A pesar de la creciente conciencia sobre el impacto potencial de conflictos de intereses de tipo financieros en la investigación biomédica,<sup>8,9</sup> hasta 2007 la amplia mayoría de los estudios publicados centrados en la eficacia de los ASG para el tratamiento de los trastornos bipolares estaba patrocinada o financiada por empresas farmacéuticas. Además, el número de pacientes reclutados en investigaciones de corto plazo era relativamente bajo, como también la cantidad global de ensayos a largo plazo disponibles. Por otra parte, muchos estudios utilizaron la estrategia de la última observación considerada [last observation carried forward (LOCF)] para contabilizar los abandonos. Esta metodología puede llevar a una sobrestimación de la seguridad y de la tolerabilidad de la droga, dado que permite incluir en el análisis estadístico pacientes que interrumpen tempranamente su participación en las investigaciones y por lo tanto son menos proclives a presentar eventos adversos que aquellos que completan el estudio.<sup>7</sup>

### Aspectos clínicos

**Uso de ASG como agentes antimaniacos.** La información sobre la eficacia de estos agentes en la manía aguda era cuantitativamente robusta sólo para la olanzapina. Sin embargo, la olanzapina no mostró ventajas evidentes en términos de aceptación del tratamiento y en algunos aspectos de seguridad, comparada con los antipsicóticos de primera generación o los estabilizadores del estado de ánimo clásicos.<sup>10</sup> En los pacientes con episodios de manía aguda tratados con olanzapina se informó mayor riesgo de sedación, incremento de peso y aumento en las concentraciones séricas de prolactina, glucosa, colesterol y triglicéridos. La risperidona fue comparable en eficacia, pero no resultó superior al haloperidol.<sup>11</sup> También el número total de pacientes investigados en los estudios con risperidona fue significativamente menor que el de los tratados con olanzapina. Además, el perfil de seguridad de la risperidona parece ser sustancialmente análogo al de la olanzapina, con la importante excepción de presentar una mayor tendencia a inducir reacciones extrapiramidales.<sup>12</sup> Los pocos estudios disponibles sobre el uso de otros ASG en la manía aguda estaban perjudicados por diversos y graves sesgos metodológicos.

No hay estudios clínicos comparativos disponibles sobre la eficacia de los ASG individuales en la manía: por lo tanto resulta difícil señalar cuál es la opción más efectiva en este grave trastorno psiquiátrico.

**Uso de ASG en la depresión bipolar.** Hasta enero de 2007, sólo había cinco estudios publicados a doble ciego, controlados, aleatorizados, que evaluaron la eficacia de los ASG en el tratamiento de la depresión bipolar. Dos estudios compararon quetiapina con placebo, pero ambos se caracterizaron por ser de muy breve duración. El único estudio disponible sobre la monoterapia con olanzapina no brindó información comparativa con ninguna droga activa.

**Uso de ASG como estabilizadores del estado de ánimo.** Hasta 2007, con la excepción de la olanzapina, no había estudios que compararan los ASG con litio o anticonvulsivos como terapia de mantenimiento del trastorno bipolar. Tanto las tasas como los tiempos de rehospitalización entre pacientes tratados con monoterapia con estabilizadores del estado

**Tabla 1.** Aspectos negativos y positivos del empleo de aripiprazol en el trastorno bipolar de acuerdo con los estudios de los dos últimos años.

<b>Aspectos negativos</b>	Solamente hay 6 estudios disponibles (2 fueron análisis <i>post-hoc</i> )
	No hay estudios disponibles en episodios maniacos
	Bajo número de pacientes (en total, n = 10) que completaron estudios a largo plazo
	No hay comparaciones directas con otros ASG disponibles
	No hay disponibles comparaciones directas con litio ni valproato
	No es más efectivo que el placebo en la depresión bipolar
	Es tan efectivo como el lorazepam en bajas dosis para el tratamiento de fases agudas maniacas moderadamente graves
	Hay inquietudes sobre su seguridad neurológica y metabólica
<b>Aspectos positivos</b>	Ninguno

**Tabla 2.** Aspectos negativos y positivos del empleo de olanzapina en el trastorno bipolar de acuerdo con los estudios de los dos últimos años.

<b>Aspectos negativos</b>	No hay estudios disponibles en episodios de manía grave
	En los estudios comparativos con litio, cerca de 1/4 de los pacientes tratados con litio mostraban niveles séricos de la droga por debajo de lo esperado
	No hay comparaciones directas con otros ASG disponibles
	Tan efectiva como el haloperidol en episodios de manía
	La asociación olanzapina-carbamazepina no mostró una eficacia superior a la carbamazepina sola en episodios de manía
	La asociación olanzapina-litio no mostró mayor eficacia que la asociación valproato-litio ni la de lamotrigina-litio en la prevención de episodios de cambio de estado de ánimo
	Preocupación por su seguridad metabólica
<b>Aspectos positivos</b>	Hay estudios independientes disponibles
	Hay comparaciones directas con litio y valproato
	Más efectiva que el litio (y tan efectiva como el valproato) en episodios de manía

**Tabla 3.** Aspectos negativos y positivos del empleo de quetiapina en el trastorno bipolar de acuerdo con los estudios de los dos últimos años.

<b>Aspectos negativos</b>	Sólo 3 estudios disponibles (2 eran análisis <i>post-hoc</i> )
	No hay comparaciones directas con otros ASG disponibles
	No resultó más efectiva que el placebo en el mejoramiento de la calidad de vida en la depresión bipolar tipo II
	No es más efectiva que el valproato para reducir el número de días transcurridos durante la fase maniaca aguda
<b>Aspectos positivos</b>	Hay disponibles comparaciones directas con litio
	Más efectiva que el placebo en mejorar la calidad de vida en la depresión bipolar tipo I

de ánimo clásicos o con combinaciones de antipsicóticos de primera y segunda generación y estabilizadores del estado de ánimo clásicos no mostraron diferencias significativas durante el primer año de tratamiento.<sup>13</sup>

### Objetivo

A la luz de estas premisas, el objetivo de este artículo es evaluar si, durante los últimos dos años, nuevos estudios pudieron superar los sesgos especificados anteriormente y de esa manera establecer definitivamente la inclusión o la exclusión de los ASG entre las herramientas de primera línea para tratar el trastorno bipolar.

### Métodos

Se identificaron todos los trabajos publicados en inglés sobre el uso de ASG en el tratamiento de pacientes con trastorno bipolar, que fueron encontrados mediante una extensa búsqueda en Medline de artículos indizados entre febrero de 2007 y enero de 2009 mediante las palabras clave: neurolépticos, antipsicóticos atípicos/segunda generación, risperidona, quetiapina, olanzapina, ziprasidona, aripiprazol, trastorno afectivo/bipolar, manía, depresión, efectividad, seguridad, eficacia y tasa de interrupción. Todos los estudios que evaluaron la efectividad de los antipsicóticos atípicos fueron incluidos en este artículo, independientemente de la metodología utilizada. Se identificaron y revisaron en total 18 investigaciones.



## Resultados

Aspectos negativos y positivos de los estudios clínicos recientes

### Aripiprazol

Un ensayo multicéntrico de 26 semanas<sup>14</sup> comparó la eficacia del aripiprazol con el placebo para postergar el tiempo de recaídas de los episodios; este estudio fue continuado mediante una extensión que llegó a 100 semanas.<sup>15</sup> La información sobre la fase extendida (que permitió la participación directa de empleados de Bristol-Myers Squibb Co.) destacó que el tiempo para la recaída maníaca –pero no la recaída depresiva– era significativamente más prolongado para el grupo aripiprazol que para el grupo placebo. Sin embargo, el número de pacientes tratados con aripiprazol que completaron el estudio fue muy pequeño ( $n = 7$ ), por lo que estos resultados deben ser tomados con gran precaución. El pequeño número que concluyó podría también explicar otros resultados inesperados y sorprendidos, como el hallazgo de que el grupo placebo podría mostrar un aumento significativo de los niveles de prolactina comparado con el grupo aripiprazol. Inclusive, y a pesar de que se había afirmado que la droga podía estar libre de eventos adversos metabólicos,<sup>16</sup> la proporción de pacientes del grupo aripiprazol que presentaron un aumento de peso relevante ( $\geq 7\%$  del peso basal) fue de 16/60; los eventos adversos también fueron observados en los que interrumpieron el estudio de manera prematura. Los autores informaron una alta tasa de interrupción del tratamiento por retiro del consentimiento (21%); sería interesante conocer por qué estos pacientes retiraron su consentimiento. Los resultados de un análisis *post hoc*<sup>17</sup> (financiado por Bristol-Myers Squibb y Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.) llevado a cabo en una subpoblación específica que fuera reclutada en el estudio previo<sup>15</sup> (aquellos diagnosticados con formas de trastorno bipolar I de ciclos rápidos) carecían de relevancia clínica, dado que fue completado por sólo 3 pacientes. Un segundo análisis *post hoc*<sup>18</sup> reunió información de dos ensayos clínicos aleatorizados, controlados con placebo, con dosis flexible, de tres semanas de duración,<sup>19,20</sup> y que no incluían formas graves de la enfermedad han sido comentados anteriormente. A la luz de este sesgo potencial, la eficacia de la droga en pacientes con trastorno bipolar I que experimentan episodios maníacos o mixtos requiere urgentemente nuevas confirmaciones.

Para investigar la eficacia y la seguridad del aripiprazol intramuscular (IM) en el tratamiento de la agitación aguda en pacientes con trastorno bipolar I que experimentaban episodios maníacos o mixtos, se distribuyeron al azar 309 pacientes que recibieron a doble ciego aripiprazol 9.75 o 15 mg IM, lorazepam 2 mg o placebo.<sup>21</sup> El aripiprazol fue tan efectivo como el lorazepam (y ambos tratamientos produjeron mejorías significativas comparados con placebo) en el tratamiento de agitación aguda. Aun más, a pesar de que los autores sostenían que en dosis de 9.75 mg era menos probable que el aripiprazol indujera sobresedación que el lorazepam, no se brindó ninguna información sobre la significación estadística de esta diferencia. Debe hacerse notar que este estudio (que permitió la participación activa de empleados de Bristol-Myers Squibb Co. y Otsuka Dev. and Commercialization Inc.) fue realizado en una población de pacientes que voluntariamente se hospitalizaron; por lo que sus niveles de agitación no eran particularmente pronunciados.

En un estudio de 12 semanas se comparó la eficacia de la formulación oral de aripiprazol (dosis media diaria: 22.2 mg) como agente antimaniaco con haloperidol y con placebo.<sup>22</sup>

La investigación excluyó los pacientes con formas graves de manía (como aquellos con síntomas maniacos que no respondieron a los tratamientos anteriores) y, por razones desconocidas, también a aquellos que presentaban su primer episodio. No se observaron diferencias claras entre los grupos aripiprazol y haloperidol. Sin embargo, se informó una mayor frecuencia de eventos adversos graves (caracterizados por empeoramiento de los síntomas psiquiátricos) en el grupo aripiprazol que en el grupo haloperidol (11.4% vs. 8.4%).

Cuando los estudios de aripiprazol fueron diseñados con una metodología mejor (es decir que incluían un número relativamente mayor de pacientes) la droga no resultó más efectiva que el placebo para el tratamiento de fases específicas del trastorno bipolar, como la depresión bipolar.<sup>23</sup> Este estudio destacó el riesgo de eventos adversos extrapiramidales graves (en especial acatisia), mientras que el riesgo de aumento de peso yatrogénico no fue confirmado.

### Olanzapina

Seis estudios (uno fue un análisis *post hoc*) involucraron el uso de olanzapina en el trastorno bipolar durante los últimos dos años. Cuatro de ellos fueron patrocinados, de diferentes modos, por Eli Lilly & Co., uno era independiente y dos no brindaron información sobre potenciales conflictos de interés. En pacientes maníacos agudos la olanzapina

**Tabla 4.** Aspectos negativos y positivos del empleo de risperidona en el trastorno bipolar de acuerdo con los estudios de los dos últimos años.

<b>Aspectos negativos</b>	Sólo 2 estudios disponibles
	Las drogas comparativas fueron administradas en dosis diarias bajas
	El único estudio a largo plazo fue una investigación abierta
	No tiene comparaciones directas con valproato ni con litio
	No es más efectiva que el placebo en mejorar los síntomas de ansiedad en pacientes bipolares estables con crisis de angustia ( <i>panic attack</i> ) o trastorno de ansiedad generalizado como comorbilidad
<b>Aspectos positivos</b>	Ninguno

**Tabla 5.** Aspectos negativos y positivos del empleo de ziprasidona en el trastorno bipolar de acuerdo con los estudios de los dos últimos años.

<b>Aspectos negativos</b>	Efectiva sólo en altas dosis para el tratamiento de formas resistentes de trastorno bipolar tipo I (200-480 mg/día)
<b>Aspectos positivos</b>	Ninguno

pina demostró tener un eficacia superior al litio, pero también a inducir eventos adversos (EA).<sup>24</sup> Sin embargo, en este estudio aleatorizado a doble ciego no hubo un grupo placebo. Debe señalarse, por otra parte, que entre los pacientes tratados con litio la proporción de sujetos con niveles de litio por debajo de lo deseado fue del 26%.

En otro estudio a doble ciego de 12 semanas de duración, que comparó olanzapina con divalproex en el tratamiento de manía leve a moderada se incluyó un grupo con placebo.<sup>25</sup> A las tres semanas, la olanzapina era estadísticamente superior al placebo pero no al divalproex, mientras que la olanzapina se mostró significativamente más eficaz que el divalproex a las 12 semanas. La mayor limitación de este estudio fue la exclusión de pacientes diagnosticados con formas graves de manía; además, los sujetos tratados con olanzapina presentaron aumento de peso significativamente mayor, al igual que de los niveles séricos de glucosa, colesterol, triglicéridos, ácido úrico y prolactina, en relación con los individuos tratados con divalproex.

En dos comparaciones directas con haloperidol (uno fue un análisis *post hoc* de pacientes latinoamericanos), la

olanzapina mostró una eficacia superior al haloperidol solamente en la inducción del sueño; de hecho, no se encontraron diferencias entre las dos medicaciones en cuanto a la eficacia general.<sup>26,27</sup> Debe destacarse que la dosis menor de haloperidol considerada efectiva fue relativamente baja (3 mg/día).

Tres estudios investigaron la eficacia de la olanzapina como adyuvante, tanto en pacientes maníacos agudos como en remisión. Para evaluar la eficacia y seguridad de la olanzapina con carbamazepina *versus* carbamazepina sola en episodios maníacos bipolares y mixtos agudos, Tohen y col. diseñaron un estudio aleatorizado a doble ciego de 6 semanas de duración; el tratamiento combinado no resultó más efectivo que la carbamazepina sola para reducir los síntomas relacionados con la manía aguda.

Además, los pacientes con el tratamiento combinado mostraron un aumento significativo en el peso corporal y en los niveles séricos de triglicéridos.<sup>28</sup> En dos estudios en los que se compararon dos combinaciones diferentes de tratamiento (olanzapina más litio *versus* lamotrigina más litio y olanzapina más litio *versus* valproato más litio) la combinación que incluía olanzapina no mostró ventajas claras sobre los grupos control.<sup>29,30</sup>

### Quetiapina

Durante los últimos dos años sólo se publicaron tres trabajos sobre quetiapina. El primero fue una investigación a doble ciego, controlada con litio, que involucraba una población perteneciente a una etnia específica con diagnóstico de manía aguda bipolar.<sup>31</sup> Los resultados de este estudio, patrocinado por AstraZeneca Pharmaceuticals y que incluía empleados de la compañía como autores, sugieren que más pacientes tratados con quetiapina podrían obtener mejoría clínica que los tratados con litio. Como sucede con casi todos los estudios patrocinados por la industria de quetiapina en el trastorno bipolar,<sup>7</sup> los pacientes eran excluidos si los investigadores conocían la falta de respuesta previa a esta medicación. Una proporción relativamente baja de pacientes tratados con quetiapina no completó la investigación (5.2%), pero debe destacarse que estos pacientes estuvieron hospitalizados durante las 2/4 semanas de la duración del estudio. Además, la concentración sérica más baja permitida de litio fue 0.6%, mientras que recientemente se demostró que niveles más altos pueden beneficiar a pacientes en los que predominan los síntomas maníacos.<sup>32</sup> Un segundo estudio abierto (que también incluyó empleados de AstraZeneca Pharmaceuticals entre los autores) fue diseñado para examinar la eficacia a largo plazo de la monoterapia con quetiapina o valproato sódico en sujetos con trastorno bipolar de ciclos rápidos.<sup>33</sup> La quetiapina fue más efectiva que el valproato solamente en reducir el número de días de la fase depresiva pero no de la maníaca. Además, la quetiapina estuvo asociada a una mayor incidencia de eventos adversos (hipotensión ortostática, sedación y aumento de peso). El tercer estudio<sup>34</sup> fue un análisis *post hoc* basado en un ensayo aleatorizado, a doble ciego, controlado con placebo (patrocinado por AstraZeneca) que evaluó la eficacia de la droga en pacientes ambulatorios con depresión bipolar I o II.<sup>35</sup> Este análisis sugería que la quetiapina, en dosis diaria de 300 mg o de 600 mg, era significativamente más efectiva que el placebo para mejorar la calidad de vida, pero solamente en pacientes con depresión bipolar asociada con trastorno bipolar I; este efecto no fue observado en la subpoblación de pacientes diagnosticados con depresión bipolar II. Además, existen varias dificultades metodológicas (extensamente estudia-

das en otro artículo<sup>36</sup>) cuando se investigan cambios en la calidad de vida en pacientes con enfermedades mentales que reciben tratamiento antipsicótico.

En contraste, otro análisis *post hoc* patrocinado por AstraZeneca (como es habitual, con pacientes reclutados en estudios de trastorno bipolar I y II) sugería que la quetiapina era superior al placebo en el mejoramiento de los síntomas debidos a estados depresivos asociados a trastorno bipolar I y II.<sup>37</sup>

### Risperidona

Durante los últimos 23 meses se publicaron tres estudios sobre el uso de risperidona en pacientes bipolares. El objetivo primario del primer estudio, diseñado a doble ciego, fue comparar los efectos del inicio del tratamiento con risperidona y quetiapina en las funciones cognitivas en sujetos con formas estables de este trastorno.<sup>38</sup> Ambas drogas fueron usadas en dosis relativamente bajas. El estudio, costado por Ortho-McNeil Janssen Scientific Affairs, sugería que la iniciación del tratamiento con risperidona estaba asociada con menos efectos adversos cognitivos inmediatos y una menor intensidad en la somnolencia, en comparación con la quetiapina, pero no se brindó información sobre la eficacia general de ambos antipsicóticos.

En el segundo estudio, la monoterapia con risperidona en dosis de 0.5-4 mg/día durante 8 semanas de tratamiento no fue más efectiva que el placebo para reducir los síntomas de ansiedad en pacientes bipolares estables con crisis de angustia o trastorno de ansiedad generalizada como procesos concomitantes.<sup>39</sup>

El tercer estudio estuvo centrado en la comparación de la continuidad del tratamiento estándar (estabilizadores del estado de ánimo más medicación antipsicótica oral) con el cambio a risperidona inyectable de larga acción.<sup>40</sup> El trabajo no presentó información relevante, como el tipo y las dosis utilizadas de los estabilizadores del estado de ánimo. Los pacientes que se mantuvieron en el grupo control y continuaron con la medicación oral antipsicótica recibieron muy bajas dosis de la droga (las dosis medias de quetiapina, olanzapina y risperidona fueron, respectivamente:  $352.3 \pm 309.5$ ,  $8 \pm 6.5$ , y  $1.4 \pm 0.5$  mg). La principal conclusión de este estudio fue la falta de beneficios significativos de la risperidona inyectable de larga duración comparada con la continuación de antipsicóticos orales.

### Ziprasidona

Durante los últimos dos años sólo se ha hecho disponible un pequeño estudio de casos diagnosticados como trastorno bipolar resistente al tratamiento en los que se usó ziprasidona.<sup>41</sup> El hallazgo más relevante de este estudio fue que las altas dosis de esta droga (hasta 480 mg/día) pueden ser efectivas y bien toleradas en pacientes que no han respondido a tratamientos convencionales.

### Discusión

Diversos investigadores continúan señalando el papel de los ASG en el tratamiento de las diferentes condiciones clínicas que caracterizan el trastorno bipolar.

Como tratamiento para la fase maníaca aguda, recientemente se ha manifestado que existen «pruebas sólidas» que apoyan el uso de risperidona, olanzapina, quetiapina, ziprasidona y aripiprazol.<sup>42</sup> Desafortunadamente, la información del artículo previo<sup>7</sup> y la de éste no parecen justificar dicha opinión. De hecho, nada se ha aclarado acerca de la eficacia del aripiprazol, la risperidona y la ziprasidona, tanto por vía oral o, cuando está disponible, por vía intramuscular. En general, drogas más baratas, como lora-

zepam, haloperidol o litio, en algunos casos también caracterizadas por una mejor tolerabilidad, pueden ser útiles en pacientes bipolares durante sus fases maníacas agudas. Podría interpretarse que dos estudios (que demostraron que la olanzapina y la quetiapina podrían ser superiores al litio para mejorar los síntomas relacionados con la manía) avalan la eficacia de ambas drogas como agentes antimaníacos. Sin embargo, en ambas investigaciones se permitieron niveles séricos mínimos de litio de 0.6 mEq/l o menores, aunque se ha demostrado de manera concluyente que se requieren niveles séricos de litio superiores a 0.6-0.75 mEq/l para que los pacientes con predominio de síntomas maníacos se beneficien.<sup>36</sup>

Con respecto a la depresión bipolar, la afirmación (fundada en dos estudios a doble ciego controlados con placebo, de corto plazo) de que la monoterapia con quetiapina debería ser considerada como una opción de primera línea para el tratamiento agudo de la depresión bipolar ha tenido un fuerte impacto.<sup>43</sup> Las variadas y graves limitaciones de esos estudios ya han sido señaladas;<sup>7</sup> durante los últimos dos años se ha conocido incluso sólo un estudio *post hoc* sobre el uso de quetiapina en esta fase específica del trastorno bipolar. Este análisis (que provee resultados contradictorios entre la depresión bipolar I y II) investigó un aspecto marginal de la totalidad de la estrategia farmacológica, como es el mejoramiento en la calidad de vida. Además, hasta ahora sólo un pequeño número de estudios aleatorizados a doble ciego, controlados con placebo (todos patrocinados por los fabricantes y analizados en otro artículo<sup>7</sup>) sugieren la eficacia de la olanzapina, sola o combinada con fluoxetina, en el tratamiento de la depresión bipolar.<sup>44,45</sup> Ninguno de los tratamientos incrementó el riesgo de presentar síntomas maníacos. El perfil de eventos adversos de la monoterapia con olanzapina resultó similar al encontrado en informes anteriores (que también incluían un aumento significativo de peso y en los niveles séricos de glucosa<sup>46</sup>), mientras que el perfil de seguridad de la combinación de olanzapina-

fluoxetina fue similar al de la olanzapina sola, excepto por una mayor tasa de reacciones adversas gastrointestinales (como se esperaba). A la luz de estas consideraciones, el valproato, el litio y la combinación de litio con imipramina son potencialmente costo-efectivos y deben ser consideradas como el tratamiento de referencia para los pacientes bipolares en fase depresiva.<sup>47</sup>

Para el tratamiento preventivo, la información revisada demuestra que los ASG no han reemplazado al litio como el tratamiento estándar. El ácido valproico y la carbamazepina (esta última no aprobada por la FDA para su uso en trastornos bipolares) pueden ser también eficaces, mientras que la lamotrigina parece ser efectiva para la depresión pero no para la manía. Aun más, los tratamientos combinados que incluyen ASG no mostraron ventajas claras sobre las combinaciones menos costosas en aumentar el tiempo entre recaídas o en reducir su número.

## Conclusiones

Los estudios recientes son cualitativa y cuantitativamente insuficientes para lograr superar las prevenciones con respecto a la seguridad y eficacia de los ASG en pacientes con trastornos bipolares. Por consiguiente, esta clase de drogas debería ser considerada como tratamiento de cuarta línea en todas las diferentes fases que caracterizan la evolución de este trastorno, dado que deberían ser tenidas en cuenta sólo en el caso de falta de respuesta al tratamiento con estabilizadores del estado de ánimo clásicos, antidepresivos o antipsicóticos de primera generación. Sin embargo, hasta ahora, entre los ASG debería preferirse la olanzapina, a pesar de sus limitaciones con respecto a la seguridad, porque esta droga aun muestra el número más alto de estudios bien diseñados con hallazgos tranquilizadores en cuanto a su eficacia. Por lo tanto, luego de dos años de la publicación del artículo «Antipsicóticos atípicos en trastorno bipolar: más sombras que luces»,<sup>7</sup> aun nos vemos obligados a concluir que «la canción sigue siendo la misma».<sup>48</sup>

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2010  
www.siic.com

*El Dr. Gentile ha recibido honorarios como conferencista/ consultor de Boehringer Ingelheim y Eli Lilly Italia SpA. Durante los últimos cinco años, también recibió fondos para viajes de Bristol-Myers Squibb, Eli Lilly, Lundbeck y Novartis. No ha recibido apoyo financiero para este estudio.*

## Bibliografía

1. Zyprexa (olanzapine) tablets and Zyprexa Zydys (olanzapine) orally disintegrating tablets [prescribing information]. Indianapolis, Ind: Eli Lilly and Company, 2004.
2. Abilify (aripiprazole) tablets and oral solution [prescribing information]. Princeton, NJ, and Rockville, Md: Bristol-Myers Squibb Company and Otsuka America Pharmaceutical, Inc, 2005.
3. Department of Health & Human Services. Public Health Service. Food and Drug Administration. Supplemental new drug (Seroquel®) application. Rockville, October 20, 2006.
4. Bret MC, Bret P, Pariente A, Fourier-Réglat A. The use of atypical antipsychotics in French psychiatric hospitals. *Pharm World Sci* 29(5):551-6, 2007.
5. Woo YS, Bahk WM, Min KJ, et al. Medication prescription pattern for outpatients with bipolar disorder: focusing on atypical antipsychotics. *Korean J Psychopharmacol* 17(6):538-49, 2006.
6. Cooper WO, Arbogast PG, Hickson GB, Fuchs C, Ray

7. WA. Trends in prescribing of antipsychotic medications for US children. *Amb Pediatr* 6:79-83, 2006.
7. Gentile S. Atypical antipsychotic for the treatment of bipolar disorder. More shadows than lights. *CNS Drugs* 21(5):367-87, 2007.
8. Bekelman JE, Li Y, Gross CP. Scope and impact of financial conflicts of interest in biomedical research: a systematic review. *JAMA* 289(4):454-65, 2003.
9. Boyd EA, Cho MK, Bero LA. Financial conflict-of-interest policies in clinical research: issues for clinical investigators. *Acad Med* 78(8):769-74, 2003.
10. Gentile S. Long term atypical antipsychotics treatment and risk of weight gain. A literature analysis. *Drug Saf* 29(4):303-19, 2006.
11. Rendell JM, Gijman HJ, Keck P, Goodwin GM, Geddes JR. Risperidone alone or in combination for acute mania. *Cochrane Database Syst Rev* (1):CD004043, 2006.
12. Gentile S. Extrapyramidal adverse events associated with atypical antipsychotic treatment of bipolar

13. disorder. *J Clin Psychopharmacol* 27(1):35-45, 2007.
13. Patel NC, Crismon ML, Pondrom M. Rehospitalization rates of patients with bipolar disorder discharged on a mood stabilizer versus a mood stabilizer plus an atypical or typical antipsychotic. *J Behav Health Serv Res* 32(4):438-45, 2005.
14. Keck PE Jr, Calabrese JR, McQuade RD, Carson WH, Carlson BX, Rollin LM, for the Aripiprazole Study Group. A randomized, double-blind, placebo-controlled 26-week trial of aripiprazole in recently manic patients with bipolar I disorder. *J Clin Psychiatry* 67:626-37, 2006.
15. Keck PE Jr, Calabrese JR, McIntyre RS, McQuade RD, Carson WH, Eudicone JM, et al., for the Aripiprazole Study Group. Aripiprazole monotherapy for maintenance therapy in bipolar I disorder: a 100-week, double-blind study versus placebo. *J Clin Psychiatry* 68:1480-91, 2007.
16. Keck PE, McElroy SL. Aripiprazole: a partial dopamine D2 receptor agonist antipsychotic. *Expert Opin Invest Drugs* 12:655-62, 2003.

# Describen la utilidad de la resonancia magnética en el diagnóstico del cáncer de cérvix

## *Advances in imaging diagnosis, scheduling and radiotherapy for cervical cancer*




**Mar F. Jiménez de la Peña**, Columnista Experta de SIIC  
Jefe adjunto del Servicio de Diagnóstico por Imagen, Hospital Quirón, Madrid, España  
**Elena Alvarez Moreno**, Médico especialista en Radiodiagnóstico, Hospital Quirón, Madrid, España  
**Elia del Cerro Peñalver**, Médico especialista en Radiodiagnóstico, Hospital Quirón, Madrid, España

**Vicente Martínez de Vega Fernández**, Médico especialista en Radiodiagnóstico, Hospital Quirón, Madrid, España  
**Manuel Recio Rodríguez**, Médico especialista en Radiodiagnóstico, Hospital Quirón, Madrid, España  
**Javier Carrascoso Arranz**, Médico especialista en Radiodiagnóstico, Hospital Quirón, Madrid, España

### Abstract

*MRI has proved to be superior to other diagnostic imaging modalities in assessing both cervical cancer and its recurrence thanks to the development of new MRI body coils and sequences, and the introduction of newer imaging contrast agents. The accumulated evidence of its efficacy in the management of cervical cancer has made MRI a valuable tool in the preoperative staging and follow-up of cervical cancer. The major limitations of clinical staging are the evaluation of parametrial and pelvic wall invasion, assessment of proximal tumoral extension, and evaluation of lymph node spread. Nevertheless, MRI is able to accurately depict pelvic anatomy and plays a pivotal role in the evaluation of tumor size, location, local stage, and proximal extension (in order to plan fertility-preserving surgery). In the near future, the development of new MRI techniques will further increase its capabilities in the diagnosis and follow-up of female pelvic tumors. For example, diffusion weighted imaging (DWI), a recently introduced technique based on molecular diffusion, is very useful in discriminating between benign and malignant uterine lesions and assessing peritoneal spread.*

**Key words:** magnetic resonance imaging, cervical cancer, radiotherapy, diffusion, relapse

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

### Introducción

La resonancia magnética (RM) es la técnica de imágenes de elección para el estudio de la mayoría de las enfermedades ginecológicas, benignas o malignas, debido a su gran resolución tisular, lo que permite valorar con gran precisión anomalías en el útero y anejos.

Existen datos evidentes de la utilidad de la RM en la valoración prequirúrgica de los cánceres ginecológicos, fundamentalmente en el caso del cáncer cervical. Esto es debido al desarrollo de nuevas antenas y secuencias así como a la introducción de nuevos agentes de contraste. De esta manera, la RM es óptima para la selección de la estrategia terapéutica y la identificación de factores pronósticos (como el tamaño tumoral o la presencia de adenopatías); también es la mejor técnica para detectar recidiva local y para la monitorización de la respuesta al tratamiento.

### Resumen

La resonancia magnética (RM) es una herramienta de gran ayuda para la evaluación del cáncer de cérvix. Cuando se integra junto a los hallazgos clínicos, permite optimizar el plan de tratamiento. En el cáncer de cérvix la RM es superior a otras modalidades de diagnóstico por imágenes, tanto para la estadificación local como para la identificación de recurrencias locales. Esta preferencia se debe al desarrollo de nuevas secuencias y antenas, la introducción de nuevos agentes de contraste y la evidencia acumulada durante los últimos años de la gran eficacia de la RM en la evaluación y manejo del cáncer de cérvix. Las principales limitaciones de la estadificación clínica son la evaluación del parametrio, la invasión de la pared pélvica, la extensión proximal del tumor y la evaluación de las metástasis linfáticas. La RM es la técnica más precisa para el estudio de estas estructuras, ya que tiene un importante papel para determinar el volumen tumoral, la localización, el estadio y la extensión proximal con vistas a una posible cirugía con preservación de la fertilidad. En un futuro cercano, el desarrollo de nuevas técnicas incrementará su potencial en el diagnóstico y seguimiento de estas pacientes. La secuencia ponderada en difusión es una técnica recientemente introducida basada en difusión molecular, muy útil para discriminar entre lesiones benignas y malignas y para el estudio de diseminación peritoneal.

**Palabras clave:** resonancia magnética, cáncer de cérvix, radioterapia, difusión, recidiva

La tomografía computarizada (TC) ha sido también usada para estadificar el cáncer cervical. Sin embargo, debido a su menor resolución en las imágenes de partes blandas y a que no permite valorar la afección del parametrio, su papel queda relegado como alternativa diagnóstica en pacientes con contraindicaciones para la realización de RM (portadoras de marcapasos, estimuladores o prótesis metálicas no compatibles).

La ecografía, aunque es la técnica utilizada en primer lugar en la patología ginecológica, tiene un papel muy limitado en el cáncer de cuello de útero por su pequeño campo de visión, su baja capacidad de detectar compromiso linfático regional y de la pared pelviana; su utilidad fundamental es valorar la presencia de hidronefrosis en el cáncer invasivo.

### Estadificación local del cáncer cervical

Los factores que más influyen en el pronóstico de esta enfermedad son el tamaño tumoral y la extensión parametrial, así como el compromiso de ganglios linfáticos u órganos vecinos, como el recto o la vejiga.

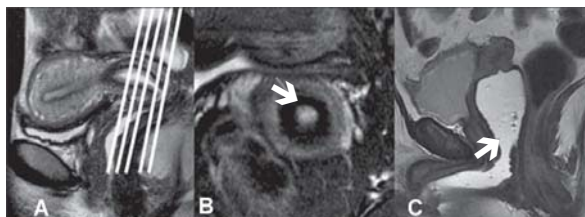
De esta manera, adquiere gran importancia realizar una estadificación correcta y precisa de la enfermedad, fun-

damentalmente locorregional, dado el diferente abordaje terapéutico de las pacientes, ya que el tratamiento quirúrgico inicial queda limitado a estadios en los que no existe aún invasión de los parametrios. La quimioterapia y la radioterapia son las opciones de elección en estadios más avanzados.

Tradicionalmente, la valoración de las pacientes se realizaba según los criterios de la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO), mediante exploración bajo anestesia, urografía intravenosa, enema opaco y radiografía de tórax. Sin embargo, es sabido que aquellas pacientes con estadios no avanzados de la enfermedad no eran valoradas correctamente con este método, dado que es prácticamente imposible evaluar el posible compromiso de los ganglios linfáticos.

La RM debe realizarse en las mejores condiciones técnicas, incluyendo equipos de alta resolución y los protocolos de imagen óptimos. Las imágenes de pelvis de alta resolución en máquinas de 1.5 y 3 teslas permiten un grosor de corte submilimétrico (Figura 1A), y por lo tanto mejoran la relación señal/ruido y contribuyen a la homogeneidad del campo. El uso de antenas intraluminales (tanto intravaginal como transrectal) mejora la visualización de tumores más pequeños, pero sin embargo no mejora la valoración de la invasión parametrial.

Los protocolos de imagen óptimos combinan las mejores condiciones de preparación del paciente (4-6 horas de

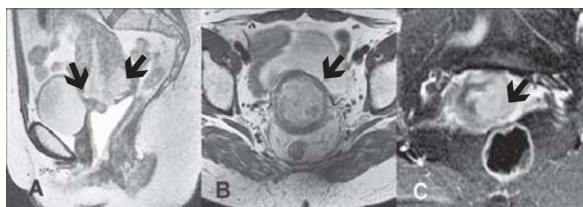


**Figura 1. A:** Secuencia sagital T2 de alta resolución que muestra la anatomía de la zona uterina y de los fórnix vaginales. La adquisición ortogonal permite la valoración del eje cervical corto (transversal), que es el mejor plano para valorar el estroma. **B:** Secuencia axial ortogonal T2 que muestra el anillo estromal normal hipointenso. **C:** Secuencia sagital T2. El uso del gel vaginal permite distender las paredes vaginales normalmente colapsadas, lo que permite distinguir entre cérvix y fórnix vaginales y entre la vagina las paredes uretrales. En este caso se observa tras la histerectomía una masa compatible con recidiva en el fondo de saco vaginal (flecha gruesa).

ayuno, no orinar 1-2 horas antes de realizar la RM, inyección intramuscular de agentes antiperistálticos), una breve aunque completa historia clínica y la utilización de las secuencias apropiadas de RM. Se deben obtener secuencias oblicuas ponderadas en T2 en los planos sagital, axial y coronal, usando planos del eje corto (transversal) (Figuras 1A y 1B) y del eje largo del cérvix.

El estudio dinámico tras la administración de gadolinio puede ayudar en la evaluación de tumores pequeños, la extensión proximal, la carcinomatosis peritoneal y la invasión rectal y vesical. Para ello se administra por vía intravenosa un medio de contraste y valorar así las características vasculares del tumor. En la fase arterial es cuando el estudio dinámico proporciona un contraste cualitativo, derivado fundamentalmente de la diferencia de vascularización entre los tejidos. Esta diferencia de captación entre los tejidos en la fase arterial mejora la detección de cáncer cervical en fases tempranas,<sup>1</sup> pero sin embargo no ha demostrado que mejore la precisión en la estadificación, en comparación con las secuencias ponderadas en T2.<sup>2,3</sup>

El uso de gel ecográfico estéril por vía vaginal y rectal se ha vuelto una cuestión de rutina en las RM funcionales del suelo pelviano, incrementándose su uso en el estudio del cáncer cervical. Debido a que la vagina está normalmente colapsada, el uso del gel intravaginal es una técnica muy



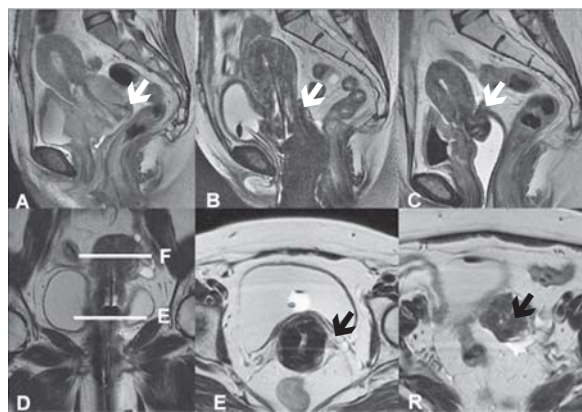
**Figura 2. A:** Secuencia sagital T2 de alta resolución que muestra una masa endocervical (flechas) con extensión hacia el cuerpo uterino más allá del orificio cervical interno. Se administró gel intravaginal, que permite valorar la no afectación de los fondos de saco vaginales. **B:** Secuencia axial T2 de la misma paciente de la Figura 2A. Masa endocervical hiperintensa, con el anillo de estroma hipointenso intacto rodeándolo completamente, lo que indica que el tumor está confinado al cérvix. **C:** Secuencia axial ortogonal T2 con supresión grasa, que muestra masa endocervical que invade todo el espesor del estroma cervical en el lado izquierdo, con límites irregulares entre el tumor y la grasa del parametrio, lo que indica invasión del parametrio izquierdo.

útil para distinguir entre cérvix y fórnix vaginales y entre la vagina y las paredes uretrales (Figura 1C).

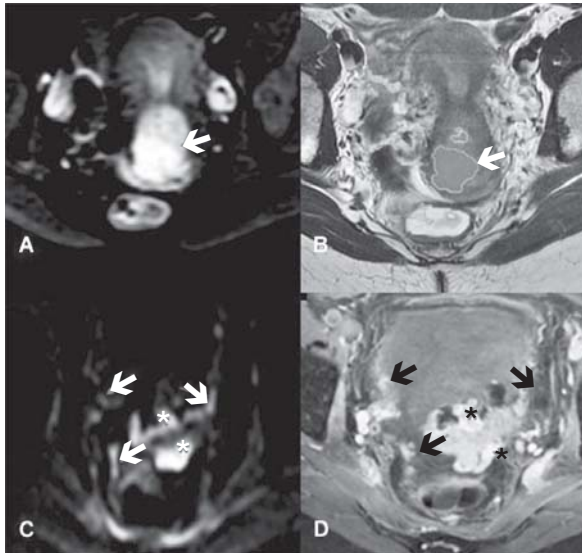
La clave de la estadificación local del cáncer cervical es la valoración del estroma cervical, que aparece marcadamente hipointenso (negro) en las secuencia ponderadas en T2 (Figura 1B). De esta manera, es fácil valorar la presencia del tumor, que se muestra hiperintenso, en contraposición al estroma hipointenso (Figura 2). La ruptura del anillo estromal con contornos nodulares o irregulares que se extienden al parametrio indica invasión parametrial (Figura 2C), mientras que la preservación del estroma hipointenso alrededor del tumor descarta invasión parametrial, con un valor predictivo negativo del 97% (Figura 2B).<sup>4</sup>

Otro factor pronóstico en el cáncer cervical es la extensión proximal. En las fases iniciales, la RM permite determinar la distancia del límite proximal del tumor al orificio cervical interno del útero, lo que predice la posibilidad de cirugía con preservación de la fertilidad (traquelectomía). En la traquelectomía, se extirpa el cérvix, y el útero remanente se reanastomosa a la vagina, con una sutura de cerclaje. El conocimiento de la anatomía normal tras la traquelectomía ayuda a los radiólogos a diferenciar entre cambios posquirúrgicos y enfermedad recurrente.<sup>5</sup>

La presencia de un gran volumen tumoral y de extensión proximal tienen una alta relación con alta probabilidad de metástasis a distancia (75%) en comparación con



**Figura 3. A:** Secuencia sagital T2. Adenocarcinoma cervical que se manifiesta como una masa en el canal endocervical con crecimiento endofítico, que preserva el orificio cervical externo. La masa invade claramente la pared vesical posterior. **B:** Secuencia sagital T2 de la misma paciente, tras recibir quimioterapia y radioterapia radical, se hace control tras la introducción de cuatro implantes endocavitarios con tándem y colpostato. **C:** Secuencia sagital T2 de la misma paciente a los 6 meses tras el diagnóstico, donde se aprecia respuesta completa tras el tratamiento desde el punto de vista de la imagen. **D:** Secuencia coronal T2 de la misma paciente, tras recibir quimioterapia y radioterapia radical, se hace control tras la introducción de 4 implantes endocavitarios con tándem y colpostato. **E y F:** Secuencia axial T2 de la misma paciente, en los niveles previamente señalados en el estudio coronal, para la valoración de los implantes endocavitarios y colpostato.



**Figura 4.** **A:** Secuencia ponderada en difusión. Masa hiperintensa en el cérvix uterino en relación con cáncer de cérvix (flecha). **B:** Fusión de imágenes ponderadas en difusión y T2 de la misma paciente que en la Figura 4A. **C:** Secuencia ponderada en difusión de la paciente con carcinomatosis peritoneal que muestra el marcado comportamiento hiperintenso de los implantes. **D:** Secuencia T1 con supresión de grasa tras la administración de gadolinio de la misma paciente que en la Figura 4C que muestra implantes en la cavidad peritoneal y en las paredes de las asas.

la baja probabilidad (11%) de metástasis ganglionares en pacientes que no presentan extensión proximal.<sup>6</sup>

### Recurrencia local

La recidiva de la enfermedad por neoplasia cervical se localiza mayoritariamente en la pelvis y afecta con mayor frecuencia el muñón vaginal (Figura 1C), el cérvix, los parametrios y la pared pelviana. También se producen recidivas linfáticas y, con menor frecuencia, en órganos pelvianos.

La identificación temprana de la enfermedad recurrente es crucial, ya que el tratamiento secundario con exenteración pelviana o quimiorradioterapia se asocia con una supervivencia a los 5 años de 46%-52%, comparada con el 5% entre mujeres no tratadas.<sup>5</sup> La exenteración puede realizarse en los pacientes sin enfermedad peritoneal, atrapamiento de los vasos, invasión de las paredes pelvianas, invasión rectovesical o compromiso ganglionar.

La RM proporciona excelente información de la invasión de estas estructuras locales, ya que muestra el tumor recurrente como una masa heterogénea en las imágenes en T2, con captación variable en el estudio dinámico tras la administración de gadolinio. La masa puede rodear y atrapar los uréteres o los vasos ilíacos, los ligamentos uterosacros con engrosamiento y nodularidad o directamente la pared pelviana. En casos avanzados, se identifica una alteración en la hipointensidad de la pared rectal, vaginal o vesical (Figura 3A) que muestra invasión de los órganos adyacentes con altos valores predictivos positivos.<sup>8</sup>

### Metástasis ganglionares y a distancia

Aunque la clasificación FIGO no contempla el compromiso de los ganglios linfáticos como factor que modifique el estadio, es fundamental detectar la presencia de adenopatías pelvianas y retroperitoneales por tratarse de uno de los factores pronósticos más importantes de la enfermedad. Las secuencias convencionales de RM siguen basándose en un criterio de tamaño que considera 1 cm en el eje corto del ganglio el límite para hablar de adenopatía. Tiene por lo tanto una relativa baja sensibilidad y especificidad, de 70%-89% y 88%-91%, respectivamente, para detectar adeno-

patías de más de 10 mm del eje corto. La RM no puede detectar la invasión de nódulos menores (< 10 mm) basándose en criterios morfológicos o de señal.

El FDG-PET es el método más sensible para la detección de invasión ganglionar, con una sensibilidad y especificidad de 100% y 99.6%, respectivamente, para la detección de ganglios comprometidos de más de 5 mm.<sup>9</sup> Estos valores disminuyen en ganglios menores de 5 mm.

La futura introducción en la RM de partículas ultrapequeñas de óxido de hierro superparamagnético (USPIO) – contraste intravenoso específico para los ganglios linfáticos– disminuirá esta limitación. Las USPIO originan una pérdida de señal en secuencias ponderadas en T2\*, mientras que los nódulos metastásicos no pierden intensidad de señal. El uso de USPIO mejora el valor predictivo negativo de la RM de 96% a 100% para ganglios de más de 3 mm.<sup>10</sup>

Tanto la TC como la RM tienen un papel fundamental en la detección de recurrencias extrapelvianas. La técnica de elección depende de la localización de la supuesta enfermedad y la disponibilidad del equipo.

El FDG PET- TC es también un método muy preciso para la evaluación de metástasis a distancia, con la excepción de pequeños nódulos pulmonares o metástasis cerebrales.

### La RM en la planificación de la radioterapia y el control de la respuesta

La RM es la técnica de imágenes con mayor precisión establecida para la medición del volumen tumoral, lo cual es crítico para planificar la radioterapia (RT), ya que permite además la planificación en tres dimensiones (3D) tanto para la irradiación externa como para la braquiterapia.

En el caso de la irradiación externa es fundamental conseguir una adecuada delimitación del volumen de tratamiento, tanto del tumor primario como las cadenas ganglionares de drenaje. La radioterapia de intensidad modulada (IMRT) está cada vez más en auge por sus ventajas dosimétricas, tanto por la cobertura del tumor como por la protección de los órganos de riesgo, llegando a «esculpir» los tumores, pues permite hacer *boost* o sobreimpresión simultánea y con ello administrar dosis mayores tanto a los parametrios como a los ganglios comprometidos.<sup>11</sup> Tradicionalmente la radioterapia se ha basado en un mapa por TC que sobrevaloraba el volumen del tumor. Serán necesarios nuevos avances para combinar IMRT y RM, lo que permitirá mayor precisión en el manejo de estas pacientes.

La braquiterapia con LDR se realiza con posterioridad a la radioterapia externa, es necesario haber obtenido una disminución del tamaño del tumor para lograr un implante intracavitario óptimo (Figura 3 A, B y C). La planificación se debe basar también en la toma de imágenes tridimensionales para la delimitación y para el cálculo de la planificación del tratamiento. Este importante cambio de 2D a 3D queda reflejado en la publicación de las recomendaciones de *Gyn Gec-Estro*,<sup>12</sup> y del *American Image-Guide Brachytherapy Working Group*,<sup>13</sup> donde se establecen las guías para la delimitación del blanco o *clinical target volume* (CTV) y la planificación de la braquiterapia ginecológica.

Aunque una TAC sería suficiente para delimitar los órganos en riesgo (recto, vejiga y sigmoide) claramente no es adecuada para el *gross target volume* (GTV) ni el CTV,<sup>14</sup> debiéndose planificar la radioterapia con RM.

Según estas recomendaciones se debe planificar la braquiterapia cervical mediante la realización de una RM en T2 así como la utilización de aplicadores (tándem y colpostatos, *ring* y otros) compatibles con RM (Figura 3).

Una desventaja de la reconstrucción realizada en cortes axiales viene determinada por el espesor del corte, pero para ello es de gran ayuda el uso de cortes coronales, y sobre todo sagitales, donde algunos planificadores permiten dibujar el aplicador con una gran precisión.

La RM es también la técnica de elección para monitorizar la respuesta al tratamiento debido a su alta resolución de contraste. El tratamiento produce en las neoplasias de cérvix una disminución del tamaño tumoral y una pérdida de la intensidad de señal en las secuencias potenciadas en T2, traduciendo la presencia de una intensa fibrosis que, a nivel parametrial, es más acusada en las zonas previamente afectadas por el tumor (Figura 3C).

En los tres primeros meses luego del tratamiento es difícil distinguir entre el edema inducido por la radioterapia y la presencia de tumor residual, si bien una disminución significativa de señal del volumen tumoral 2 o 3 meses después de la terapia indica una gran probabilidad de remisión completa. Por tanto, tendremos que esperar al menos 6 meses para valorar con mayor confianza la existencia de restos tumorales, que tendrán una intensidad de señal similar a la del tumor primario antes del tratamiento. Los estudios dinámicos pueden mejorar la especificidad, pues son útiles para distinguir necrosis por radiación de recurrencia y también incrementan la exactitud en el diagnóstico de carcinomatosis peritoneal (Figura 4D).

Tras una radioterapia exitosa, la RM muestra el cérvix con reconstitución de la anatomía zonal normal y la hipointensidad homogénea normal del estroma cervical.

Los tumores residuales pueden ser reconocidos como lesiones de alta intensidad en T2, de forma similar a los tumores primarios (Figura 3).

### Nuevas direcciones de la RM, secuencia ponderada en difusión

En un futuro cercano, el desarrollo de nuevas técnicas de RM puede incrementar aun más su potencia para el diagnóstico y seguimiento de las enfermedades de la pelvis femenina.

La secuencia ponderada en difusión (DWI) es una técnica recientemente introducida que proporciona contraste entre los tejidos basándose en la difusión molecular. Es una técnica funcional que mide el movimiento aleatorio del agua. Si el agua se puede mover libremente, la señal es hipointensa (negro), mientras que si tiene restricción en el movimiento, como ocurre en los tumores por su alta celularidad, es hiperintensa (brilla). Delimita muy bien el tumor maligno con excelente definición porque suprime el ruido de fondo, si bien tiene baja resolución espacial, lo que se evita valorándola junto con la imagen morfológica de la RM, incluso fusionando las imágenes (PET virtual, Figura 4B). Es una técnica ultrarrápida en la que no es necesario administrar contraste oral ni intravenoso.

En la pelvis femenina, la secuencia en difusión es una herramienta prometedora para la valoración de carcinomatosis peritoneal, con una sensibilidad y especificidad de 90% y 95%, respectivamente.<sup>14</sup> La difusión claramente diferencia la alta señal anormal de los implantes frente a la baja intensidad de señal de los órganos adyacentes (Figura 4D).

La medida cuantitativa de la difusión es el coeficiente de difusión aparente (ADC). Los valores de ADC han sido utilizados en distinguir entre lesiones benignas y malignas en el hígado, metástasis hepáticas y ganglionares en el cáncer de recto y para clasificar derrames pleurales. Monitorizar los valores de ADC es también una herramienta potencial para valorar la eficacia terapéutica. Recientes estudios muestran que el ADC es un posible indicador de las propiedades del tumor y su respuesta al tratamiento en el cáncer cervical.<sup>15</sup>

### Conclusión

La RM es una herramienta fundamental en la evaluación del cáncer de cérvix. La integración de la información clínica y por imágenes de RM permite optimizar el plan de tratamiento. La RM es la técnica de imágenes de elección para la estadificación local y de recurrencias locales.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2010  
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. Padhani AR. Dynamic contrast-enhanced MRI in clinical oncology: current status and future directions. *J Magn Reson Imaging* 16:407-22, 2002.
2. Padhani AR. MRI for assessing antivasular cancer treatments. *Br J Radiol* 76(Suppl.):S60-80, 2003.
3. Padhani AR, Leach MO. Antivasular cancer treatments: functional assessments by dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *Abdom Imaging* 30:324-41, 2005.
4. Subak LL, Hrikak H, Powell CB, Azizi L, Stern JL. Cervical carcinoma: computed tomography and magnetic resonance imaging for preoperative staging. *Obstet Gynecol* 86(1):43-50, 1995.
5. Sahdev A, Jones J, Shepherd JH, Reznik RH. Post-surgical MR imaging appearances of the female pelvis following trachelectomy. *Radiographics* 25:41-52, 2005.
6. Narayan K, McKenzie AF, Hicks RJ, Fisher R et al. Relation between FIGO stage, primary tumor volume, and presence of lymph node metastases in cervical cancer patients referred for radiotherapy. *Int J Gynecol*

7. Sheperd JH, Ngan HY, Neven P, Fryatt I, Woodhouse CR, Hendry WF. Multivariate analysis of factors affecting survival in pelvic exenteration. *Int J Gynecol Cancer* 4:361-70, 1994.
8. Rockall AG, Ghosh S, Alexander-Sefre F, et al. Can MRI rule out bladder and rectal invasion in cervical cancer to help select patients for limited EUA? *Gynecol Oncol* 101:244-249, 2006.
9. Sironi S, Buda A, Picchio M, et al. Lymph node metastasis in patients with clinical early-stage cervical cancer: detection with integrated FDG PET/CT. *Radiology* 238:272-9, 2006.
10. Rockall AG, Sohaib SA, Harisinghani MG, et al. Diagnostic performance of nanoparticle-enhanced magnetic resonance imaging in the diagnosis of lymph node metastases in patients with endometrial and cervical cancer. *J Clin Oncol* 23:2813-21, 2005.
11. Small W, Jr, Mell LK, Anderson P, et al. Consensus guidelines for delineation of clinical target volume for intensity-modulated pelvic radiotherapy in postoperative treatment of endometrial and cervical

12. Pötter R, Haie-Meder C, Van Limbergen E, et al. Recommendations from Gynaecological (GYN) GEC ESTRO Working Group (II): concepts and terms in 3D image-based treatment planning in cervix cancer brachytherapy-3D dose volume parameters and aspects of 3D image-based anatomy, radiation physics, radiobiology. *Radiother Oncol* 78:67-77, 2006.
13. Nag S, Cardenas H, Chang S, et al. Proposed guidelines for image-based intracavitary brachytherapy for cervical carcinoma: report from Image-Guided Brachytherapy Working Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 60:1160-72, 2004.
14. Fujii S, Matsusue E, Kanasaki Y, et al. Detection of peritoneal dissemination in gynecological malignancy: evaluation by diffusion-weighted MR imaging. *Eur Radiol* 18:18-23, 2008.
15. McVeigh P, Syed A, Milosevic M, Fyles A, Haider M. DWI in cervical cancer. *Eur Radiol* 18:1058-64, 2008.

# Mielopatias agudas não compressivas

## Acute non-compressive myelopathy



Andrei Fernandes Joaquim, Columnista Experto de SIIIC Neurocirurgião, Hospital Santa Tereza de Campinas e Santa Casa de Campinas, Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, Brasil

Helder Tedeschi, Professor Doutor, Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), Campinas, Brasil

### Abstract

Acute myelopathies are neurological emergencies. Since they are relatively rare, early diagnosis is often difficult and can lead to delay in starting treatment. We reviewed literature to describe the main characteristics of the most common etiologies of non-compressive myelopathy: 1) inflammatory myelopathy (demyelinating, auto-immune and parainfectious diseases); 2) delayed radiation myelopathy; 3) vascular myelopathy, and 4) vitamin B12 deficiency. We suggest using an algorithm to help in the initial approach of these patients and further etiological investigation.

**Key words:** non-compressive myelopathy, myelitis, treatment, differential diagnosis



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

### Resumo

Mielopatias agudas são emergências neurológicas. Por serem pouco comuns, muitas vezes há dificuldade no diagnóstico e atraso no início do tratamento destes pacientes. Através de revisão de literatura, descrevemos as características das principais causas de mielopatias não compressivas: 1) mielopatias inflamatórias (doenças desmielinizantes, auto-ímmunes e para-infecciosas); 2) pós radiação tardia, 3) por alterações vasculares e 4) por deficiência de vitamina B12. Um algoritmo para auxílio na abordagem destes pacientes e posterior investigação etiológica é apresentado.

**Palavras chave:** mielopatia não compressiva, mielite, tratamento, diagnóstico diferencial

### Introdução

As mielopatias agudas caracterizam-se por quadro de disfunção medular aguda (até 2 semanas) ou subaguda (de 2 a 6 semanas).<sup>1</sup> Abrangem (*Abarcan*) uma grande variedade de doenças, o que dificulta o seu diagnóstico etiológico e início de tratamento.<sup>2</sup>

Além (*Además*) das dificuldades inerentes ao diagnóstico, há grande confusão quanto ao uso dos termos (*términos*) referentes às doenças (*enfermedades*) medulares na literatura. O termo «mielite» deve se restringir apenas as mielopatias com evidências de inflamação medular, seja por alterações líquóricas (pleiocitose ou aumento do nível de IgG) ou por captação de contraste no exame de Ressonância Magnética (RNM).<sup>3</sup> Desta forma, o termo «mielite» não deve ser usado como sinônimo de «mielopatia», esta com um significado mais amplo, englobando as mielites.

No presente artigo, apresentamos as principais formas de mielopatia aguda não compressivas, propondo uma sugestão sistematizada de abordagem destes pacientes.

### Quadro clínico

O início do quadro tem duração variada, de algumas horas até semanas, sendo clinicamente expresso por disfunção aguda dos componentes medulares, com alterações sensitivas, motoras e/ ou autonômicas.<sup>4-6</sup> O exame neurológico permite o diagnóstico topográfico de lesão medular, fornecendo (*brindando*) pistas quanto à provável etiologia do problema.<sup>7</sup>

**Alterações sensitivas.** Tem distribuição dermatomal ou segmentar, com diminuição ou perda (*pérdida*) de uma

ou mais modalidade sensorial, além de eventuais dores (*dolores*) e disestesias. Em geral, o nível sensitivo de dor/ temperatura é o sinal mais específico para se localizar o nível de acometimento (*compromiso*) medular, sugerindo (*sugiriendo*) investigação quanto a hipótese de doença medular na urgência,<sup>8</sup> embora (*aunque*) o acometimento isolado de tractos sensitivos ou motores também possa ocorrer com algumas patologias, como a esclerose múltipla.<sup>9</sup>

**Déficits motores.** Variam conforme o local e seu grau de acometimento, cursando nos segmentos afetados com paralisia flácida, enquanto que os segmentos inferiores aos acometidos cursam inicialmente com paralisia flácida e, posteriormente, com paralisia espástica e hiperreflexia, após (*luego*) fase de choque medular, de duração variável (geralmente menor do que 4 semanas).<sup>8</sup>

**Disfunções autonômicas.** Inúmeras (innumerables) alterações são descritas, cursando inicialmente com anidrose, vasodilatação e aumento da temperatura da pele, com posterior vasoconstrição e diminuição da temperatura, sudorese e piloereção. As alterações esfinterianas e sexuais são frequentes. Urgência miccional, incontinência vesical e anal, priapismo, sensação de evacuação incompleta e constipação são queixas comuns.<sup>6,8</sup>

### Etiologias das mielopatias agudas

As mielopatias agudas devem ser inicialmente divididas em dois grandes grupos, para facilitar a abordagem inicial: 1) mielopatias compressivas e 2) mielopatias não compressivas.<sup>2</sup>

### Mielopatias agudas compressivas

Em todo paciente com disfunção medular aguda, deve-se (*se debe*) de imediato avaliar causas de compressão medular, como hérnias discais, fraturas patológicas, neoplasias primárias ou metastáticas, cistos, entre outras.<sup>2,10-13</sup> O



tratamento das causas compressivas requer avaliação neurocirúrgica de emergência, sendo que sua abordagem foge do escopo (*escapa al alcance*) do presente artigo.

### Mielopatias agudas não compressivas

Frente a heterogeneidade causal, o agrupamento das possíveis etiologias é fundamental para a sistematização do diagnóstico. No presente artigo, sugerimos a divisão das mielopatias em: 1) inflamatórias (doenças desmielinizantes e sistêmicas, mielite transversa idiopática e mielopatias parainfecciosas); 2) pós radioterapia; 3) secundária a doenças vasculares e 4) por deficiência de vitamina B12.

### Mielopatias inflamatórias

Grupo composto pelas doenças desmielinizantes, mielite transversa aguda idiopática, doenças sistêmicas auto-imunes e parainfecciosas.

### Doenças desmielinizantes

**Sclerose múltipla (EM).** É a doença mais estudada entre as mielopatias agudas inflamatórias,<sup>14,15</sup> com características bem definidas: acomete jovens, com predomínio de sintomas sensitivos, geralmente com manifestações assimétricas.<sup>14,16</sup> Os achados de RNM medular são frequentemente restritos (*restringidos*) a menos de dois segmentos, podendo realçar (*realzar*) com contraste, principalmente na região cervical, na porção posterior e/ou lateral da medula.<sup>17,18</sup> A RNM de crânio pode evidenciar lesões sugestivas de desmielinização e os potenciais evocados visuais podem se mostrar alterados. A análise do Líquor (LCR) pode revelar pleiocitose moderada (com menos de 50 células, geralmente linfócitos). A presença de bandas oligoclonais na análise do LCR tem alto valor preditivo no diagnóstico, podendo, porém (*sin embargo*) estar presente em outras doenças. Sua presença pode resultar no diagnóstico de EM laboratorial, sendo que apenas após um segundo surto (*brote*) clínico no seguimento possibilita o diagnóstico de EM. Por fim, a evolução funcional dos pacientes com mielopatia por EM tende a ser melhor do que a dos pacientes com outros tipos de mielopatias.<sup>17</sup>

**Neuromielite óptica (NMO).** Também conhecida como doença de Devic, tem como característica o envolvimento medular associado a quadros de neurite óptica uni ou bilateral.<sup>19</sup> Na RNM, é possível se encontrar lesões (*lesiones*) com mais de quatro níveis medulares acometidos, associadas à presença de hipersinal na sequência STIR (*short tau inversion recovery*) nos nervos ópticos. A positividade sérica do auto-anticorpo IgG anti-NMO (o antígeno alvo do mesmo é a Aquaporina 4, proteína formadora dos canais de água das membranas celulares do sistema nervoso central) é relatada na literatura como sendo específico (> 90%) e sensível (> 70%) para o diagnóstico de NMO.<sup>20</sup>

**Encefalomielite disseminada aguda (ADEM).** A encefalomielite disseminada aguda caracteriza-se por ser uma doença monofásica aguda, grave, afetando geralmente crianças e jovens após breve infecção viral, evoluindo (*evolucionando*) com rápida alteração do nível de consciência e sintomas neurológicos exuberantes.<sup>21</sup> A RNM mostra lesões com hipersinal em T2 em múltiplos níveis, tanto na medula quanto no encéfalo, extensas e assimétricas, muitas vezes envolvendo os núcleos da base.<sup>7</sup>

### Mielopatia transversa aguda idiopática (MTAI)

A porcentagem dos casos de mielopatia idiopática é variável na literatura, de 4.4% a 26.7%.<sup>22</sup> Pode ser a

primeira manifestação da EM, da doença de Devic ou mesmo da ADEM. Geralmente, cursa com vários níveis medulares acometidos na RNM, na medula cervical ou torácica, com mais de 50% de comprometimento da secção transversal da medula.<sup>23</sup> Para se estabelecer o diagnóstico de MTAI, é necessário que se preencha (*complete*) os seguintes critérios (Tabela 1).<sup>3</sup>

Mesmo quando o diagnóstico de MTAI é dado, após a exclusão das potenciais etiologias, muitas vezes no seguimento do paciente podem surgir outras lesões desmielinizantes, compatíveis com EM ou mesmo NMO, justificando a importância da monitorização clínica em longo prazo (*largo plazo*). O risco de recorrência de novo episódio de mielite pode ser predito com o auxílio de dois marcadores imunológicos séricos: o anti-corpo anti Sjogren (anti SS-A) e o anticorpo anti-NMO, cuja positividade de ambos pode estar associada a uma maior chance de recorrência.<sup>20,24</sup>

### Doenças sistêmicas

Destacam-se doenças auto-imunes como o lúpus eritematoso sistêmico (LES), a síndrome de Sjögren e a síndrome do anticorpo antifosfolípide. O diagnóstico destas patologias segue os critérios pré-estabelecidos para as mesmas.<sup>25-27</sup> A mielopatia aguda pode ser a primeira manifestação do LES, com lesões medulares em mais de dois segmentos.<sup>28</sup> A contagem de células no LCR é geralmente maior do que 30, podendo apresentar presença de bandas oligoclonais.<sup>17</sup> Outras doenças sistêmicas, como vasculites e sarcoidose, também podem causar mielopatias agudas, porém com frequência menor.<sup>1</sup> Mais raramente, metástases de tumores sistêmicos podem ser encontradas na medula, geralmente causadas por neoplasias de maior prevalência na população geral (como pulmão e mama). Mielopatias paraneoplásicas secundárias a auto-anticorpos geralmente são subagudas, sendo descritas para tumores pulmonares de pequenas células, tumores de mama e de ovário.<sup>9</sup>

### Parainfecciosas

Evidências sorológicas (*serológicas*) de infecção, com IgM positiva ou IgG com aumento igual ou superior a quatro vezes o valor de referência em dois testes sucessivos para um agente específico podem ser considerados critérios diagnósticos. Os agentes/doenças possivelmente envolvidos que devem ser pesquisados são: *Treponema pallidum* (neurosífilis), *Borrelia burgdorferi* (doença de Lyme, cursando por vezes com paralisia múltipla de nervos cranianos,<sup>29</sup> retrovírus (HIV), HTLV-1 (human T-cell lymphotropic vírus-1), micoplasma, HSV-1 (herpes simplex vírus-1), HSV-2 (herpes simplex vírus-2), VZV (Varicela zoster vírus), EBV (Epstein-Barr vírus), CMV (citomegalovírus), HHV-6 (human herpes vírus 6), geralmente causando infecção medular direta, e rubéola, sarampo, enterovírus, micoplasma, hepatites A, B e C, por infecção prévia.<sup>6</sup> Nestes pacientes, a RNM pode constatar edema medular com hipersinal em T2, com RNM de encéfalo sem grandes alterações. O LCR cursa com pleiocitose (mais de 30 células) e sem a presença de bandas oligoclonais.<sup>30</sup> Vale ressaltar (*destacar*) ainda outra possível etiologia de mielopatia aguda infecciosa, mais comum em países em desenvolvimento (*desarrollo*): a neuroesquistossomose, cujo diagnóstico pode exigir, além de evidências sorológicas, a detecção do *S. mansoni* nas fezes ou mesmo na mucosa retal obtida por biópsia, geralmente com quadro radicular concomitante.<sup>31</sup> As infecções bacterianas apre-

sentam-se com quadro sistêmico grave, com febre, sepsis (*sepsis*) e queda do estado geral (*caída del estado general*), sendo em sua maioria secundárias a bactérias do gênero *Staphylococcus* ou *Streptococcus*. Por cursarem por vezes com abscessos ou empiemas, tem abordagem cirúrgica associada a antibioticoterapia, pertencendo ao grupo de mielopatias compressivas.<sup>7</sup>

### Mielopatia pós radiação

O diagnóstico desta forma de mielopatia é dado após investigação sem elucidação (*elucidación*) conclusiva acrescido (*más*) de história de irradiação prévia no território correspondente. A RNM mostra hipersinal em T2 associado a edema, com posterior atrofia medular.<sup>17,32</sup> O LCR esperado está dentro dos padrões da normalidade. Não há tratamento com eficácia demonstrada, podendo ser considerado o uso de corticoesteróides,<sup>33</sup> anticoagulantes,<sup>34</sup> ou até mesmo câmaras hiperbáricas,<sup>35</sup> sem grandes respostas terapêuticas.

### Mielopatias por alterações vasculares

Abrange 5% a 15% dos casos de mielopatias agudas, correspondendo a apenas 1%-2% das patologias vasculares neurológicas.<sup>36</sup> Devemos considerar este diagnóstico nos pacientes com mielopatia aguda sem outra etiologia definida em um paciente com disfunção correspondente a um território de irrigação vascular medular,<sup>17</sup> podendo apresentar-se com restrição a difusão em seqüência de difusão na RNM pelo edema citotóxico.<sup>7</sup> Quadros com tempo de evolução do início dos sintomas até seu ápice em menos de 4 horas têm grandes chances de pertencerem a este grupo, devido à rápida progressão, característica das lesões vasculares. Nestes pacientes, as estratégias antiinflamatórias são menos eficientes.<sup>3</sup> Os infartos medulares são associados a algumas patologias, como: aterosclerose, trombo-embolismo, dissecação ou aneurismas de aorta ou hipotensão arterial sistêmica grave.<sup>37</sup>

Os infartos medulares anteriores são mais comuns no território da artéria espinhal anterior, danificando o trato corticoespinhal, fibras descendentes autonômicas e fibras da coluna lateral, com infartos geralmente entre T4-T10, devido à maior limitação do fluxo arterial (zona de fronteira). Além dos infartos, fistulas durais artério-venosas podem resultar em mielopatia súbita ou progressiva,

**Tabela 1.** Critérios diagnósticos da Mielite transversa aguda idiopática

Critérios de inclusão:	
1.	Desenvolvimento de distúrbio motor, sensitivo e esfinteriano agudo ou subagudo atribuído a lesão medular
2.	Nível sensitivo de disfunção sensorial
3.	Exclusão de compressão extra-axial por neuroimagem (RNM ou mielografia)
4.	Inflamação da medula demonstrada por: pleiocitose do LCR ou aumento de IgG ou contraste com gadolínio. Se nenhum destes sinais estiver presente no início do quadro, repetir a RNM e punção LCR entre o 2-7º dia após a primeira.
5.	Bilateralidade de sinais e sintomas (sem necessariamente simetria)
6.	Nível sensitivo claramente definido
7.	Piora máxima dos sintomas entre 4 horas e 21 dias após o início dos sintomas
Critérios de exclusão:	
1.	História prévia de radiação da coluna nos últimos 10 anos
2.	O déficit é clinicamente compatível com trombose da artéria espinhal anterior
3.	Evidências clínicas ou laboratoriais de doenças do tecido conjuntivo (sarcoidose, Doença de Behcet, Síndrome de Sjögren, Lúpus Eritematoso sistêmico, etc.)
4.	Evidência de fluxo anormal na medula sugestivo de Malformação arteriovenosa
5.	Evidências clínicas ou laboratoriais de sífilis, doença de Lyme, HIV, HTLV-1, micoplasma ou outras infecções virais (HSV-1, HSV-2, VZV, EBV, CMV, HHV-6 e enterovírus)
6.	RNM de crânio com anormalidades sugestivas de esclerose múltipla
7.	História sugestiva de neurite óptica

geralmente em homens de 40 a 70, com infartos e veias na superfície medular, quadro também conhecido como síndrome de Foix-Alajouanine.<sup>38</sup> Deve-se considerar este diagnóstico em qualquer paciente com mielopatia recorrente, tendo em vista que a correção cirúrgica ou endovascular pode restaurar a função neurológica comprometida.<sup>6</sup> Hemorragias secundárias a angiomas cavernosos também fazem parte do diagnóstico diferencial das mielopatias agudas, devendo ser consideradas.<sup>1</sup>

### Mielopatia por deficiência de vitamina B12 (degeneração combinada subaguda)

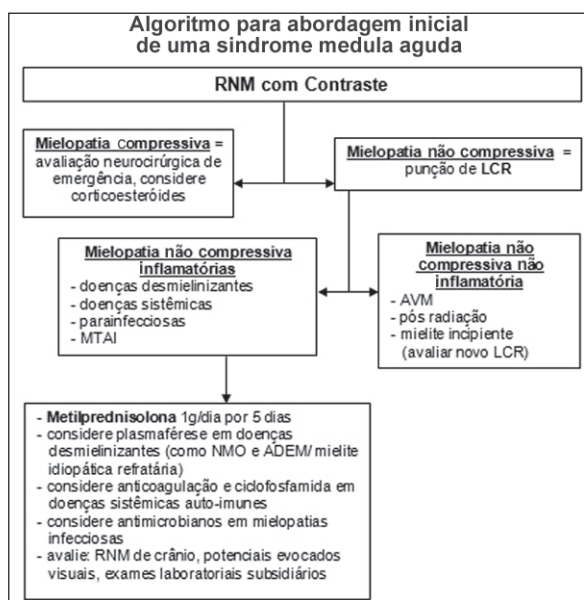
A deficiência de vitamina B12 ocorre em todas as faixas etárias, sendo porém mais frequentes em indivíduos com mais de 65 anos. Nem sempre há correlação das alterações hematológicas com as neurológicas.<sup>39</sup>

Apesar da história muitas vezes de longa duração, há (*hay*) relatos de quadros de alterações neurológicas agudas ou subagudas, principalmente após exposição ao óxido nítrico. Heaton et al., 1991, avaliaram 143 pacientes com deficiência de vitamina B12, sendo que 74% dos pacientes apresentavam alterações neurológicas.<sup>40</sup> Destes, 12% dos casos apresentavam mielopatia isolada e 41% dos pacientes tinham mielopatia associada à neuropatia. O diagnóstico inicial da deficiência é dado pela dosagem sérica da vitamina B12. O hemograma (com anemia macrocítica, trombocitopenia e hipersegmentação dos polimorfonucleares) pode ser útil, assim como o aumento da bilirrubina indireta e da enzima lactato desidrogenase, embora nem sempre estejam presentes.

Na RNM da medula, podemos encontrar hipersinal na seqüência T2 ou flair, principalmente na coluna torácica posterior, com possível extensão para o tronco e cérebro.<sup>41</sup>

### Abordagem do paciente com suspeita de mielopatia aguda

Uma história clínica e exame neurológico detalhados são indispensáveis para se avaliar (*evaluar*) um provável diagnóstico de compressão medular. Após, é fundamental a exclusão de alterações estruturais compressivas. Desta forma, a realização de radiografias do segmento ósseo correspondente, com concomitante exame de RNM de emergência com administração de contraste são impres-



**Tabela 2.** Exames subsidiários potencialmente necessários na investigação de um quadro de mielopatia aguda não compressiva.

<p>- <b>Exames séricos:</b> sorologia para hepatite A, B e C, HIV, HTLV, Lyme, micoplasma, sífilis, esquistossomose; pesquisa de auto-anticorpos: FAN (fator antinúcleo), anticorpo anti-DNA, SS-A (Ro), SS-B (La), anti-NMO IgG, nível sérico de complemento e anticorpos antifosfolípidos, pesquisa de crioblobulinas. Sugerimos ainda: dosagem de vitamina B12, hemograma completo, função renal, função hepática, coagulograma e eletrólitos.</p> <p>- <b>Exames no LCR:</b> celularidade, bioquímico, VDRL, sorologia para esquistossomose, pesquisa de bandas oligoclonais, nível de IgG e bacterioscopia com cultura bacteriana. A pesquisa de vírus pode ser realizada apenas quando a sorologia for positiva ou suspeita.</p> <p>- <b>Outros exames:</b> exame de sedimento urinário (para pesquisa de hematúria e proteinúria), RNM de encéfalo e nervos ópticos, potenciais evocados visuais, pesquisa de <i>S. mansoni</i>, seja com exame protoparasitológico ou biópsia retal.</p>
--

**Tabela 3.** Fatores que podem sugerir tratamento antimicrobiano específico frente a suspeita de mielopatia inflamatória de origem infecciosa.

<p>- Aciclovir (VZV/ HSV): especialmente se há história de queimação, dor radicular ou zoster precedendo o quadro.</p> <p>- Doxiciclina ou azitromicina: caso haja evidências clínicas de pneumonia por <i>Micoplasma</i>.</p> <p>- Ceftriaxone: na suspeita de neuroborreliose.</p> <p>- Penicilina cristalina: na suspeita de neurosífilis.</p> <p>- Ganciclovir: para pacientes com retinopatia e polirradiculopatia, imunossuprimidos, com suspeita de citomegalovirose</p>
---

cindíveis para o manejo inicial destes doentes. Frente a presença de lesões estruturais como responsável pelos sintomas medulares, avaliação neurocirúrgica de emergência é mandatória.<sup>2</sup> Caso não haja (*En caso de no existir*) lesão estrutural, o tratamento posterior dependerá da possível etiologia. Assim, uma punção de LCR deve ser realizada. Após a mesma, é possível evidenciar se há algum grau de inflamação.

Desta forma, as mielopatias agudas não compressivas são subdivididas: 1) inflamatórias (des-mielinizantes, MTAI, doenças sistêmicas e parainfecciosas) e 2) não inflamatórias (por alterações vasculares, pós radiação ou mesmo uma mielite incipiente). Esta divisão auxilia substancialmente o diagnóstico etiológico e o tratamento na emergência.<sup>6</sup> Mesmo sem evidências de inflamação na RNM ou no LCR, frente a um paciente com diagnóstico inicial de mielopatia aguda não compressiva, recomenda-se os seguintes exames complementares, adequando-se os mesmos as características clínicas, epidemiológicas e de imagem de cada paciente (Tabela 2).

**Corticoesteróides.** Nas mielopatias inflamatórias, independente de suposta (*supuesta*) etiologia infecciosa, deve-se usar agressivamente corticoesteróides em altas doses, via endovenosa, objetivando a preservação e a recuperação funcional. Sugere-se iniciar tratamento com metilprednisolona endovenosa na dose de 1 g, uma vez por dia, de três a cinco dias, seguida por corticoesteróides por via oral. Alguns autores sugerem que alguns casos de pacientes refratários ao uso de corticoesteróides podem eventualmente responder a plasmáfese ou até mesmo ao uso de imunoglobulinas.<sup>42</sup> Recomenda-se aguardar cerca de uma semana após término do último dia da corticoterapia para se iniciar a plasmáfese ou tratamento com imunoglobulinas. Em pacientes com doenças do colágeno suspeita (*sospecha*) ou evidente, principalmente quando encontramos baixos níveis de complemento, autos títulos de auto-anticorpos, hematúria ou outras manifestações de LES, deve-se considerar, além da corticoterapia, pulsoterapia com ciclofosfamida EV (500-1 000 mg/m<sup>2</sup>). Há ainda (*Hay aun*) relatos de melhoras clínicas com o uso de rituximab (anticorpo anti-receptor CD20), transplante autólogo de medula óssea e até uso de corticóides intratecal no tratamento de mielite lúpica.<sup>42-44</sup>

Pacientes com evidências de fatores pró-trombóticos (anticorpos antifosfolípidos com história de líveto reticular, abortos ou perdas fetais [*pérdidas fetales*] de repetição, eventos trombóticos arteriais ou venosos) devem ser anticoagulados para prevenir recorrentes episódios de MT. Nos pacientes com suspeita de AVM, o uso de antiagregantes ou anticoagulantes deve ser considerado; avaliar tratamento neurocirúrgico e/ ou embolização frente a provável fístula arterio-venosa.<sup>6</sup>

Ineficazmente, não há fortes evidências científicas quanto a eficácia real das terapias medicamentosas acima expostas.<sup>45</sup>

Há alguns aspectos clínicos e laboratoriais que podem sugerir a provável etiologia da mielopatia, o que justifica o tratamento empírico para algumas patologias infecciosas (considere esta hipótese quando LCR demonstrar pleocitose maior do que 30 células)<sup>30</sup> enquanto se aguarda os resultados dos exames subsidiários (Tabela 3).<sup>6</sup>

Tendo em vista que a implementação de protocolos facilita a condução dos casos, sugerimos o algoritmo abaixo para investigação inicial dos pacientes com mielopatias agudas (adaptado de Joaquim AF, 2007).<sup>2</sup>

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2010  
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. Adams RD, Victor M. Diseases of the spinal cord. In: Principles of neurology, 6th ed. New York, McGraw Hill, 1997.
2. Joaquim AF. Abordagem inicial do paciente com mielopatia aguda não compressiva. Rev Bras Medicina 64:164-168, 2007.
3. Barnes G, Benjamin S, Bowen JD, Cutter N, Lateur BJ, Dietrich WD, Dowling MM, Griffin JW.
4. Ropper AH, Poskanzer DC. The prognosis of acute and subacute transverse myelopathy based on early signs and symptoms. Ann Neurol 4:51-59, 1978.

5. Berman M, Feldman S, Alter M, Zilber N, Kahana E. Acute transverse myelitis: incidence and etiological considerations. Neurology 31:966-971, 1981.
6. Kerr D. Transverse myelitis In: Current therapy in neurologic disease, sixth edition, Mosby Press, 2001.
7. Sheerin F, Collison K, Quaghebeur G. Magnetic resonance imaging of acute intramedullary myelopathy: radiological differential diagnosis for the on-call radiologist. Clinical Radiology 64:84e94, 2009.
8. Haerer AF. Disorders of the spinal cord In: Dejong S. The neurologic examination / Russel N. Dejong, 4th ed 1992.

9. Jacob A, Weinschenker BG. An approach to the diagnosis of acute transverse myelitis. Semin Neurol 28(1):105-20, 2008.
10. Joaquim AF, Maturana FAP, Anderle DV, Zambelli HJL, Maldaun MVC. Metástases na coluna vertebral. Rev Neurocienc 15:240-245, 2007.
11. Joaquim AF, Silva EG, Santos MJ, Honorato DC. Giant cervicothoracic extradural arachnoid cyst: case report Arq Neuro-Psiquiatr 67(1):117-118, 2009.
12. Joaquim AF, Santos MJ, Tedeschi H. Surgical management of intramedullary ependymomas. Arq Neuro-Psiquiatr 67(2-A):284-9, 2009.

# Incremento del factor de crecimiento transformante $\beta$ en las lesiones de vías biliares luego de la colecistectomía

## *Hepatic and systemic transforming growth factor $\beta$ expression in post-cholecystectomy bile duct injury*



**José Manuel Hermosillo Sandoval**, Columnista Experto de SIIIC, Jefe del Departamento de Cirugía General, Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional de Occidente del Instituto Mexicano del Seguro Social, Guadalajara, México  
**Ricardo Martínez Abundis**, Cirujano General, adscrito al Departamento de Cirugía General del Hospital de Especialidades, Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional de Occidente del Instituto Mexicano del Seguro Social, Guadalajara, México

**Gonzalo Vázquez Camacho**, Médico Patólogo, Jefe del Departamento de Patología del Hospital de Especialidades, Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional de Occidente del Instituto Mexicano del Seguro Social, Guadalajara, México  
**María del Pilar Alatorre Carranza**, Profesor Investigador, Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional de Occidente del Instituto Mexicano del Seguro Social, Guadalajara, México  
**Trinidad García Iglesias**, Profesor Investigador, Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional de Occidente del Instituto Mexicano del Seguro Social, Guadalajara, México  
**Vidal Delgado Rizo**, Profesor Investigador, Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional de Occidente del Instituto Mexicano del Seguro Social, Guadalajara, México  
**Alejandra Guillermina Miranda Díaz**, Cirujano General, Profesor Investigador, Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional de Occidente del Instituto Mexicano del Seguro Social, Guadalajara, México

### Abstract

*Bile duct injury is an important clinical problem characterized by the appearance of pro-inflammatory fibrinogenic molecules. Objective: To evaluate the hepatic and systemic expression of transforming growth factor beta (TGF- $\beta$ ) in post-cholecystectomy bile duct injury. Subjects and methods: Group 1 (control), 3 healthy subjects. Group 2, 37 patients with post-cholecystectomy bile duct injury. Group 2 underwent bilio-digestive reconstruction, 8 weeks after injury. Systemic TGF- $\beta$  expression was measured with ELISA. An hepatic biopsy was analyzed histopathologically and immunohistochemically with anti TGF- $\beta$  antibody, quantified with digital AxioVision 4.6.3 support. Results: Group 1 had an average serum TGF- $\beta$  level of  $904.49 \pm 227.24$  pg/ml and group 2 of  $44\ 365.71 \pm 20\ 260.61$  pg/ml, 48 times more ( $p < 0.0001$  Student's  $t$  test). Hepatic inflammation in group 2 was variable, 4th degree in 4 subjects (11%), 3rd degree in 15 (40%), and 2nd degree in 18 (49%). Group 1 showed no inflammatory activity (0 degree). Group 1 had an average hepatic TGF- $\beta$  expression of  $537.15 \pm 330.96$   $\mu\text{m}^2$ , and Group 2 of  $1\ 768.09 \pm 1\ 024.50$   $\mu\text{m}^2$ , 2.3 times more ( $p < 0.0473$  Student's  $t$  test). Conclusion: Patients with post-cholecystectomy bile duct tract injury had an increased systemic and hepatic TGF- $\beta$  expression.*

**Key words:** transforming growth factor beta, bile duct injury, cholecystectomy



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

### Introducción

Las causas más comunes de cirrosis en el mundo son el consumo excesivo de alcohol<sup>1</sup> y las hepatitis virales.<sup>2</sup> En México, en el año 2000, las enfermedades hepáticas crónicas fueron la quinta causa de mortalidad.<sup>3</sup> La cirrosis biliar secundaria se debe a obstrucción de las vías biliares extrahepáticas por atresia de las vías biliares en la infancia o por lesión de las vías biliares (LVB) en pacientes sometidos

### Resumen

**Introducción:** La lesión de vías biliares es un problema clínico importante, se manifiesta por activación de moléculas inflamatorias y fibrogénicas. **Objetivo:** Evaluar la expresión hepática y sistémica del factor de crecimiento transformante beta (TGF- $\beta$ ) en la lesión de vías biliares luego de la colecistectomía. **Pacientes y métodos:** Grupo 1 (control), 3 sujetos sanos; grupo 2, 37 pacientes con lesión de vías biliares poscolecistectomía. Al grupo 2 se le realizó reconstrucción biliodigestiva a 8 semanas de la lesión. Se midió en suero la expresión de TGF- $\beta$  por ELISA. La biopsia hepática se sometió a análisis histopatológico e inmunohistoquímica con el anticuerpo anti-TGF- $\beta$ , se cuantificó la expresión mediante soporte digital AxioVision 4.6.3. **Resultados:** El promedio de los niveles séricos de TGF- $\beta$  del grupo 1 fue  $904.49 \pm 227.24$  pg/ml contra el grupo 2 con  $44\ 365.71 \pm 20\ 260.61$  pg/ml, 48 veces más expresión ( $p < 0.0001$ ,  $t$  de Student). La actividad inflamatoria hepática fue diversa en el grupo 2, mostró grado 4 en 4 (11%); de 3, 15 (40%); de 2, 18 (49%). En el grupo 1 la actividad inflamatoria fue de grado 0. La expresión hepática del TGF- $\beta$  en el grupo 1, es de un promedio de  $537.15 \pm 330.96$   $\mu\text{m}^2$ ; en el grupo 2,  $1\ 768.09 \pm 1\ 024.50$   $\mu\text{m}^2$ , 2.3 más expresión ( $p = 0.0473$ ,  $t$  de Student). **Conclusión:** La expresión hepática y sistémica de TGF- $\beta$  se encontró aumentada en los pacientes con lesión de vías biliares poscolecistectomía.

**Palabras clave:** factor de crecimiento transformante beta, lesión de vías biliares, colecistectomía

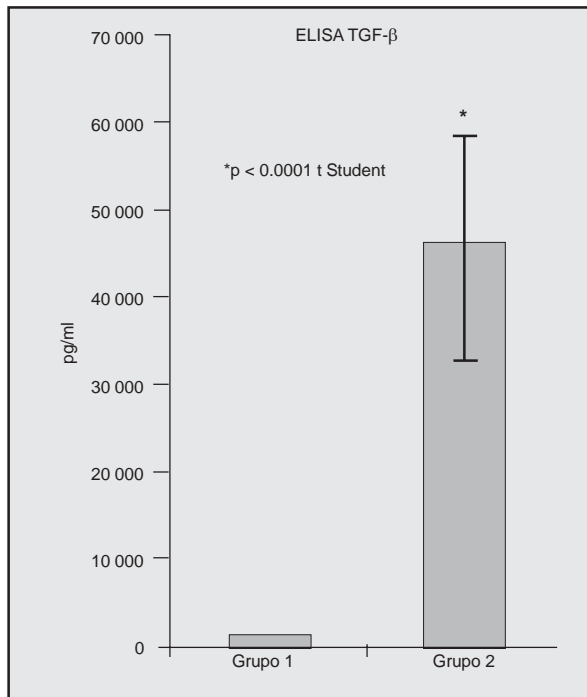
dos a colecistectomía.<sup>4</sup> La LVB es un accidente con graves consecuencias que se manifiestan por cuadros repetitivos de colangitis que requieren ser tratados con antibióticos de amplio espectro, cirugía prolongada a cielo abierto, hay riesgo de reestenosis, reoperaciones, cirrosis biliar secundaria, hipertensión portal y, en caso de progresión, la muerte.<sup>5</sup>

La LVB provoca que el hígado no pueda eliminar (drenar) adecuadamente la bilis al duodeno. El mecanismo de daño por acumulación de bilis en el hígado no es muy claro, aunque la obstrucción de las vías biliares produce colestasis con ectasia de ácidos biliares, que al acumularse en los hepatocitos producen daño hepatocelular y propician aumento de la fibrosis en la matriz extracelular (MEC), tal como ocurre en otras enfermedades hepáticas causadas por abuso de alcohol o hepatitis.<sup>6</sup> La obstrucción biliar pro-

Recepción: 2/4/2009 - Aprobación: 16/11/2009  
 Primera edición, www.sicisalud.com: 19/12/2009

**Enviar correspondencia a:** Alejandra Guillermina Miranda Díaz, Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional de Occidente del Instituto Mexicano del Seguro Social en la Ciudad de Guadalajara, Jalisco 44320, Guadalajara, México  
 alexmiranda1@hotmail.com

**Agradecimiento:** Al M en C Rogelio Troyo Sanromán, por el apoyo en el análisis estadístico.



**Figura 1.** Niveles séricos de TGF- $\beta$ . La expresión sérica del TGF- $\beta$  en los pacientes con LVB fue 48 veces más elevada que los niveles encontrados en los sujetos normales, lo que demuestra que el estímulo inflamatorio y profibrogénico de la molécula es permanente durante el tiempo en que se produce la lesión de vías biliares y se realiza la reconstrucción biliodigestiva. La reconstrucción quirúrgica se realizó, en promedio, a las 8 semanas de la colecistectomía.

duce cambios importantes en las vías biliares, que se manifiestan como estrecheces de los conductos biliares que resultan en cambios histopatológicos complejos con producción de fibrosis hepática progresiva y cirrosis biliar secundaria. Afecta de manera inmediata el estado del hígado y repercute en la salud general del paciente.<sup>7</sup>

Cuando se presenta una LVB se produce inflamación, que contribuye a la remoción de células muertas y propicia la degradación de proteínas de MEC mediante la secreción de metaloproteinasas.<sup>8</sup> El factor de crecimiento transformante beta (TGF- $\beta$ ) representa el mediador central y esencial del proceso de remodelación fibrogénica del hígado al inducir la transdiferenciación de las células estelares hepáticas (CEH) a miofibroblastos y producir el depósito de MEC. Los hepatocitos responden fuertemente al TGF- $\beta$ , citocina profibrogénica con inducción de apoptosis durante el proceso de fibrogénesis.<sup>9</sup> Aproximadamente 48 horas después del daño se eleva el nivel de TGF- $\beta$ , estimula las CEH a secretar proteínas de MEC que servirán de soporte para las células que suplirán las que se perdieron por el daño propiciando el depósito de tejido fibroso en el hígado lesionado.<sup>10</sup>

Debido al papel que juega el TGF- $\beta$  en la reparación tisular hepática y en el depósito excesivo de fibrosis cuando se sobreexpresa, se planteó como objetivo evaluar la expresión hepática y sistémica del TGF- $\beta$  en lesión de vías biliares poscolecistectomía.

## Pacientes y métodos

Se realizó un estudio transversal analítico, en el que se formaron dos grupos de estudio. El grupo 1, estuvo integrado por 3 donantes de hígado cadavérico, se tomó biopsia hepática y las laminillas sirvieron como control normal. Se extrajo sangre periférica para control de los niveles séricos de TGF- $\beta$ . El grupo 2 lo formaron 37 pacientes con LVB poscolecistectomía abierta o laparoscópica, con

obstrucción completa de las vías biliares, enviados al Departamento de Cirugía General del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional de Occidente, del Instituto Mexicano del Seguro Social, como hospital de referencia para ser sometidos a la reconstrucción biliodigestiva más conveniente de acuerdo con las características de cada paciente.

Previamente a la reconstrucción los pacientes fueron sometidos a drenaje biliar externo. La reconstrucción biliodigestiva se realizó en forma electiva a 8 semanas de la LVB. Las pruebas de coagulación fueron normalizadas. Los pacientes tuvieron disponible en quirófano sangre total, plasma fresco congelado y vitamina K.

## ELISA de TGF- $\beta$

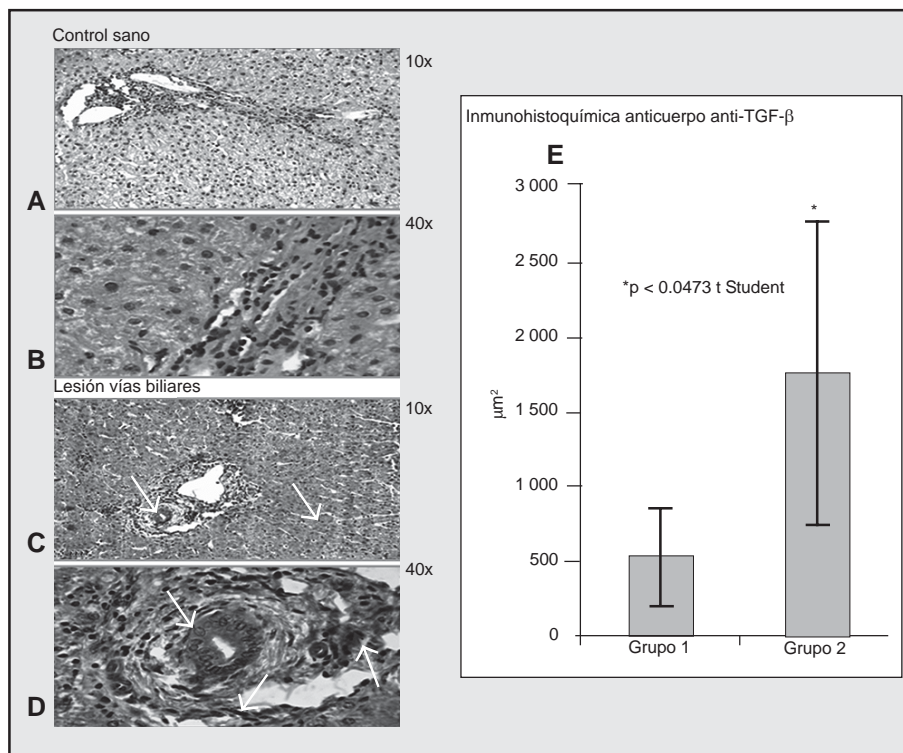
Se realizó la prueba comercial de ELISA (R&D Systems) de acuerdo con el protocolo del fabricante. En tubo Eppendorf se agregaron 200  $\mu$ l de suero; se activó por adición de 200  $\mu$ l de 2.5 M de ácido acético, se incubó durante 10 min a temperatura ambiente. Se detuvo la reacción al agregar 200  $\mu$ l de 2.7 M NaOH/1M HEPES. Se preparó una curva estándar de 8 puntos mediante diluciones seriales (1:2). Se adicionaron 100  $\mu$ l a los estándares, controles y muestras (por duplicado) en la placa. Se incubó con el anticuerpo, los lavados y el revelado. La lectura de la placa se realizó a 450 nm de longitud de onda.

## Estudio histopatológico

En la biopsia hepática se evaluaron las características morfológicas e histológicas del parénquima hepático. El tejido se fijó por inmersión en solución de paraformaldehído al 10% preparada a pH neutro con *buffer* de sales de fosfatos (PBS). Se sometió a deshidratación y se incluyó en parafina. Se realizaron cortes de 5  $\mu$ m de espesor, se colocaron en portaobjetos silanizados, posteriormente se retiró la parafina de la placa con calor, se hidrató el tejido y se tiñó con hematoxilina y eosina (HyE). La evaluación de las laminillas se realizó mediante el método semicuantitativo.<sup>11</sup> Se determinó el grado de inflamación y el estadio de la fibrosis en la zona 1 de Rappaport (zona portal).<sup>12</sup> Las alteraciones histológicas se clasificaron de acuerdo con la actividad inflamatoria portal y lobular en 5 grados: a) grado 0, correspondió a sin portal o mínima inflamación; b) grado 1, inflamación portal sin necrosis o inflamación lobular sin evidencia de necrosis o ambas; c) grado 2, necrosis de placa limitante leve o necrosis lobular focal o ambas; d) necrosis de placa limitante moderada o necrosis lobular focal grave o ambas, y e) necrosis de placa limitante grave o puentes de necrosis o ambas.<sup>13</sup>

## Inmunohistoquímica

Los cortes de hígado se montaron en laminillas silanizadas, se desparafinaron y rehidrataron. Se usó el *kit* comercial del anticuerpo monoclonal de humano contra TGF- $\beta$ 1 (Santa Cruz Biotech), las laminillas se incubaron toda la noche a temperatura ambiente con los anticuerpos primarios. La reacción se detectó con el anticuerpo secundario policlonal de cabra diluido en PBS 1:200, revelado con diaminobenzidina y contrateñido con HyE. La marca positiva de la reacción se encontró en color café o marrón oscuro. La evaluación morfométrica cuantitativa se realizó en 5 campos al azar de cada laminilla mediante el programa AxioVision 4.6.3 con analizador de imágenes mediante cámara digital (AxioStar plus, Carl-Zeiss). La escala de medición se expresa en  $\mu$ m<sup>2</sup>. La señal de la cámara es digitalizada al descomponer la imagen en mosaico de



**Figura 2.** Inmunohistoquímica con el anticuerpo anti-TGF- $\beta$ . En los paneles A y B se aprecia la negatividad de la expresión del TGF- $\beta$  tanto a 10 X como a 40 X. En los paneles C y D las flechas señalan la positividad del TGF- $\beta$  activado, sobre todo en la zona 1 de Rappaport (zona portal), se puede observar incluso el alargamiento de algunos núcleos y células, lo que sugiere la activación de las células estelares hepáticas. Se muestra también la expresión del TGF- $\beta$  en algunos hepatocitos.

pequeños campos. La imagen es interpretada en escala de grises. La imagen se obtiene en aproximadamente 512x512 píxeles, la desigualdad de la imagen se corrige mediante campo blanco.<sup>13</sup>

### Análisis estadístico

Los datos se expresan como media  $\pm$  desviación estándar. Se utilizó la prueba *t* de Student para las diferencias entre grupos. Se tomó un valor de  $p < 0.05$  como significativo. El análisis de los datos se realizó mediante el programa estadístico Graphpad software 2009.

### Consideraciones éticas

El estudio se apegó a la declaración de Helsinki actualizada en el 2000, las leyes locales y nacionales. Se asignaron números de identificación para garantizar la confidencialidad de los pacientes. El protocolo y la forma de consentimiento informado fueron revisados y aprobados por el Comité de Ética e Investigación del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional de Occidente y del Centro Universitario de Ciencias de la Salud de la Universidad de Guadalajara.

### Resultados

#### Características clínicas generales

Se incluyeron 30 mujeres y 7 hombres en el grupo 2. La edad media fue  $44.3 \pm 2$  años. La LVB se presentó en 20 colecistomías abiertas (54%) y 17 laparoscópicas (46%). La reconstrucción bilioentérica incluyó procedimientos en Y de Roux y de Hepp-Couinaud; la media de tiempo quirúrgico fue de 6 horas.

#### Niveles séricos de TGF- $\beta$

El TGF- $\beta$  es la principal citocina profibrogénica y se sobreexpresa en el suero de pacientes con fibrosis hepática. Los pacientes del grupo con LVB mostraron incremen-

to de 48 veces más niveles de TGF- $\beta$  en suero, con un promedio de  $44\,365.71 \pm 20\,260.615$  pg/ml, en comparación con  $904.49 \pm 227.24$  pg/ml del grupo control ( $p < 0.0001$ , *t* de Student). De acuerdo con estos datos, surge la necesidad de vigilar de cerca y por largo tiempo a los pacientes con LVB para detectar oportunamente alguna complicación y evitar la cirrosis biliar secundaria (Gráfico 1).

### Análisis histológico de la biopsia hepática

Se analizaron cuarenta biopsias de hígado. Las de los tres sujetos sanos no mostraron alteraciones en el parénquima hepático, sólo leve inflamación portal considerando el grado de inflamación con valor de 0. No se observó fibrosis u otro tipo de alteraciones en la

zona 1; estas biopsias sirvieron para establecer el patrón normal con respecto a las alteraciones histológicas en el grupo 2, que permitieron definir las características morfológicas del hígado en los sujetos con LVB. Es importante destacar que la LVB podría producir un depósito importante de tejido fibroso en el espacio extracelular. En el análisis de las 37 muestras observadas, los resultados obtenidos del tejido hepático fueron: en relación con el grado de actividad inflamatoria con valor de 4 se encontraron 4 (11%) biopsias; de 3 fueron 15 (40%), y de 2, 18 (49%), lo que refleja diferente grado de inflamación en el tejido hepático.

### Inmunohistoquímica

La expresión de TGF- $\beta$  en la biopsia hepática, cuantificada mediante inmunohistoquímica del anticuerpo anti-TGF- $\beta$ , se realizó con el programa digital Axio-Vision 4.6.3 en los integrantes del grupo 1, y mostró en promedio  $537.15 \pm 330.96$   $\mu\text{m}^2$ , cifra que se consideró como normal. En el grupo 2 se obtuvieron  $1\,768.09 \pm 1\,024.50$   $\mu\text{m}^2$  con aumento de 2.3 veces el valor del grupo 1 ( $p = 0.0473$ , *t* de Student) en tan sólo 8 semanas de la lesión (Figura 1) lo que sugiere que la obstrucción de vías biliares perpetúa en poco tiempo el estímulo fibrogénico, al parecer debido al estancamiento de bilis, lo que podría ser suficiente para la activación persistente y la expresión de cantidades aumentadas de TGF- $\beta$  en el parénquima hepático con repercusión positiva en el depósito de tejido fibroso en la MEC del hígado.

### Discusión

Por lo general, el paciente espera una colecistomía con poco riesgo, estéticamente aceptable y con recuperación rápida; sin embargo, de pronto se transforma radicalmente el panorama, con grandes probabilidades de complicación.<sup>14,15</sup> En el presente estudio la mayoría de los inte-

grantes de la muestra fueron mujeres, con una relación de 4:1 de acuerdo con la frecuencia de presentación de la colestiasis.<sup>16</sup> Todos los pacientes se encontraban en edad productiva con alto riesgo de morbilidad aumentada y de muerte prematura.<sup>17</sup>

En los estudios de fibrosis hepática por alcohol o hepatitis C en humanos la biopsia hepática se obtiene por punción, lo que limita la cantidad de tejido hepático a obtener para realizar el amplio análisis del proceso fibrótico, existe además riesgo de errores al interpretar el grado de fibrosis. En los pacientes con LVB sometidos a cirugía para la reconstrucción de las vías biliares es posible la toma de biopsia en cuña, la que es suficiente para hacer la evaluación histológica e inmunohistoquímica ya que supera los 8 espacios porta necesarios para la buena interpretación diagnóstica.

El tiempo de realización la reconstrucción de las vías biliares duró en promedio 8 semanas con el objetivo de evitar las reestenosis tempranas que se presentan en las reconstrucciones de lesiones que se descubren durante la colecistectomía y en las que se realizan después de 3 a 6 meses,<sup>18</sup> como fue informado por nuestro grupo previamente.<sup>19</sup>

El TGF-beta se sobreexpresa en suero y en hígado de pacientes con fibrosis hepática se considera el principal estímulo para la inducción de proteínas de la MEC y se relaciona con todas las enfermedades que cursan con fibrosis. En el presente estudio, el grupo 2 mostró aumentada la expresión del TGF-beta en hígado 2.3 veces y 48 veces más en suero tan sólo 8 semanas después de realizada la colecistectomía, con propensión rápida a fibrosis hepática y si no se resolvía la lesión, a cirrosis biliar secundaria.

Es importante mencionar que no siempre los niveles séricos de TGF-beta se encuentran aumentados en com-

paración con controles sanos en las enfermedades hepáticas. En 2001, Daniluk analizó 45 pacientes con cirrosis alcohólica y no encontró diferencias significativas con los controles sanos, aunque al momento del estudio los pacientes ya no ingerían alcohol.<sup>20</sup> Nuestros datos son similares a los comunicados por Neuman, que encontró niveles elevados de TGF-beta en pacientes con hepatitis C y disminución de los niveles de TGF-beta en pacientes que respondieron a los antirretrovirales.<sup>21</sup> Esta situación es diferente de la de los pacientes con obstrucción biliar crónica por LVB, en quienes mientras no se resuelva la obstrucción permanece el estímulo.

En otro estudio de cirrosis por hepatitis, se halló una correlación sérica entre la expresión de TGF-beta y el depósito de fibrosis hepática, sin embargo, la biopsia fue tomada de pacientes con carcinoma hepatocelular al momento de la extirpación quirúrgica del tumor, por lo que esta patología agregada pudo afectar los resultados.<sup>22</sup>

Este es un primer estudio en obstrucción biliar por LVB poscolecistectomía en que se demuestra aumento en los niveles de TGF-beta en suero y en biopsias hepáticas en comparación con controles sanos, lo que sugiere una vigilancia prolongada de por lo menos 5 años con alto índice de sospecha para detectar reestenosis tempranas después de la reconstrucción biliodigestiva primaria.<sup>23</sup>

Por ser el TGF-beta el estímulo fibrogénico más importante, sería interesante conocer otras células y moléculas involucradas en la producción de fibrosis hepática. Se sabe que las células de Kupffer y las HSC expresan TGF-beta, pero la abundancia de las células T *natural killer* en el hígado o en otras células podría estar presentes como las Treg (Th3) o Th 17, que podrían participar en la producción de TGF-beta.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2010  
www.siic.com

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

#### Bibliografía

- Mandayam S, Jamal MM, Morgan T. Epidemiology of alcoholic liver disease. *Alcohol and Alcoholic Liver Disease* 24(3):217-232, 2004.
- Rawls RA, Vega Kenneth J. Viral hepatitis in minority America. *J Clin Gastroenterol* 39(2):144-151, 2005.
- Méndez Sánchez N, Villa AR, Chávez Tapia NC y col. Trends in liver disease prevalence in Mexico from 2005 to 2050 through mortality data. *Ann Hepatology* 4(1):52-55, 2005.
- Poupon R, Chazouilleres O, Poupon RE. Chronic cholestatic diseases. *J Hepatology* 32(1):129-140, 2000.
- Cannor S, Garden OJ. Bile duct injury in the era of laparoscopic cholecystectomy. *Br J Surg* 93:158-168, 2006.
- Clouzeau-Girard H, Guyot Ch, Combe Ch y col. Effects of bile acids on biliary epithelial cell proliferation and portal fibroblast activation using rat liver slices. *Lab Invest* 86:275-285, 2006.
- Fernández JA, Robles R, Marín C, Sánchez-Bueno F, Ramírez P, Parrilla P. Laparoscopic iatrogeny of the hepatic hilum as an indication for liver transplantation. *Liver Transpl* 10(1):147-52, 2004.
- Marra F. Hepatic stellate cells and the regulation of liver inflammation. *J Hepatol* 31(6):1120-30, 1999.
- Varga J. TGF- $\beta$ , smads and tissue fibrosis. *Science & Medicine* 6:298-307, 2002.
- Friedman SL. Liver fibrosis - from bench to

bedside. *J Hepatol* 38(1):538-53, 2003.

- Ishak K, Baptista A, Bianchi L. Histological grading and staging of chronic hepatitis. *J Hepatol* 22:696-699, 1995.
- Farell L. Short Course. Liver Pathology: Cirrhosis, hepatitis and primary liver tumors. Update and diagnostic Problems. *Modern Pathol* 13(6):679-704, 1999.
- Roche PC, His ED. Immunohistochemistry: Theory and Practice, chap 13. In: Morphology methods. Cell and molecular biology techniques. Ed por Ricardo V. Lloyd, MD, PhD. Humana Press, Inc. Totowa, New Jersey, pp: 229-237, 2001.
- Moore DE, Feurer ID, Holzman MD y col. Long-term detrimental effect of bile duct injury on health-related quality of life. *Arch Surg* 139:476-482, 2004.
- De Reuver PR, Dijkgraaf MGW, Gevers SKM, Gouma DJ. Poor agreement among expert witnesses in bile duct injury malpractice litigation: An expert panel survey. *Ann Surg* 248(5):815-820, 2008.
- Bringener J, Richards ML, Schwesubger WH, Strodel WE, Sirinek KR. Laparoscopic cholecystectomy for elderly patients: gold standar for golden years? *Arch Surg* 138:531-536, 2003.
- Melton GB, Lillemore KD, Cameron JL, Sauter PA, Coleman JA, Yeo EO CHJ. Mayor bile duct injuries associated with laparoscopic cholecystectomy: effect of surgical repair on quality of life. *Ann Surg*

235:888-895, 2002.

- De Reuver PR, Grossmann I, Busch OR, Obertop H, Van Gulik TM, Gouma DJ. Referral pattern and timing of repair are risk factors for complications after reconstructive surgery for bile duct injury. *Ann Surg* 245(5):763-770, 2007.
- Hermosillo Sandoval JM, Ramírez Casillas V, Hernández Hoyos S y col. Evaluación histológica de la fibrosis hepática en pacientes con lesión posquirúrgica de vías biliares. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 46(6):663-668, 2008.
- Daniluk J, Szuster-Ciesielska A, Drabko J, Kandefer-Szersze M. Serum cytokine levels in alcohol-related liver cirrhosis. *Alcohol* 23(1): 29-34, 2001.
- Neuman MG, Benhamou JP. Serum tumour necrosis factor-alpha and transforming growth factor-beta levels in chronic hepatitis C patients are immunomodulated by therapy. *Cytokine* 17(2):108-117, 2002.
- Bedossa P, Peltier E, Terris B, Franco D, Poynard T. Transforming growth factor-beta 1 (TGF-beta 1) and TGF-beta 1 receptors in normal, cirrhotic, and neoplastic human livers. *Hepatology* 21(3):760-6, 1995.
- Hwang S, Sung-Gyu L, Young-Joo Ly col. Treatment of recurrent bile duct stricture after primary reconstruction for laparoscopic cholecystectomy-induced injury. *Surg Lap Endos & Per Tech* 18(5):445-449, 2008.

# La artritis de la poliarteritis nodosa cutánea en niños se relaciona con la infección por estreptococos

## *Arthritis in cutaneous polyarteritis nodosa and its relationship with streptococcus*



Ricardo A. G. Russo, Columnista Experto de SIIC  
Jefe de Servicio de Inmunología y Reumatología, Hospital  
de Pediatría Prof. Dr. Juan P. Garrahan, Buenos Aires, Argentina

### Abstract

*Cutaneous polyarteritis nodosa (CPAN) is a rare vasculitide affecting medium-sized vessels of the dermis, muscle, peripheral nerves and joints. It is strongly related to beta-hemolytic streptococcal infections. Clinical features of poststreptococcal CPAN are fever, tender subcutaneous nodules, and arthritis. In our cohort (12 patients), arthritis occurred more frequently in large joints of lower limbs and it lasted from a few days to some months. This clinical picture, which was observed in school-aged children, resembles acute rheumatic fever, and it may therefore lead to incorrect diagnosis. Evidence of exquisitely tender subcutaneous nodules, with reddened overlying skin, diffuse and painful subcutaneous and muscular swelling, livedoid skin lesions, and absence of cardiac involvement are strongly suggestive of CPAN. Diagnosis is confirmed by evidencing medium-size vasculitis in deep dermis. Although therapeutic response to systemic steroids is usually excellent, relapses are frequent and almost constantly related to new pharyngeal streptococcal infections. This fact makes long-lasting prophylaxis with penicillin necessary.*

**Key words:** polyarteritis nodosa, cutaneous, arthritis, estreptococcus



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

### Introducción

La poliarteritis nodosa cutánea (PANC) es una forma de vasculitis de baja prevalencia que afecta los vasos de mediano calibre (y en ocasiones también los pequeños vasos) de la dermis y tejido subcutáneo, músculo, nervios periféricos y articulaciones.<sup>1-3</sup> En la población pediátrica, la PANC es mucho más común que la forma sistémica o clásica de la poliarteritis nodosa, y se la considera una condición inflamatoria reactiva secundaria a una infección por estreptococo beta hemolítico del grupo A (EBHGA).<sup>3</sup> Las enfermedades inflamatorias reactivas al EBHGA incluyen, entre otras, la PANC, la fiebre reumática (FR) y la artritis reactiva posestreptocócica.<sup>2</sup> El buen pronóstico general, su curso crónico con frecuentes recaídas, la ausencia de compromiso de arterias viscerales y su fuerte asociación con infecciones por EBHGA (y no con el virus de la hepati-

### Resumen

La poliarteritis nodosa cutánea (PANC) es una rara vasculitis que afecta los vasos de mediano calibre de la dermis, músculo, nervios periféricos y articulaciones, y que está frecuentemente relacionada con infección por estreptococo beta hemolítico del grupo A (EBHGA). Las características clínicas de la PANC posestreptocócica son fiebre, nódulos subcutáneos dolorosos y artritis. En nuestra cohorte de 12 pacientes, la artritis tuvo lugar con mayor frecuencia en las articulaciones grandes de miembros inferiores y tuvo una duración variable, desde días hasta meses. Este cuadro clínico, observado en niños de edad escolar, simula el de la fiebre reumática aguda, y por lo tanto puede llevar a la formulación de un diagnóstico erróneo. La presencia de nódulos con superficie rojiza, exquisitamente dolorosos, tumefacción subcutánea y muscular difusa y dolorosa, lesiones livedoides, así como la ausencia de compromiso cardíaco son orientadoras hacia el diagnóstico de PANC, que es confirmado ante el hallazgo de vasculitis de vasos medianos en la dermis. Si bien la respuesta a los esteroides sistémicos suele ser excelente, las recaídas son frecuentes y casi invariablemente asociadas a una nueva infección faríngea por EBHGA, por lo que es imperativo el uso profiláctico de penicilina a largo plazo.

**Palabras clave:** poliarteritis nodosa, cutánea, artritis, estreptococo

tis B) hacen de la PANC una entidad bien definida.<sup>3</sup> Su curso clínico está caracterizado por fiebre, lesiones cutáneas de distinto tipo y compromiso del sistema locomotor, especialmente artritis. Por sus características epidemiológicas, clínicas y químicas, y por su relación con el EBHGA, la PANC puede remedar la FR, y éste es un diagnóstico inicial incorrecto frecuente. De hecho, la mayoría de los pacientes con PANC cumplen con los criterios de Jones para el diagnóstico de FR.<sup>4</sup>

La PANC es quizá la forma de poliarteritis más frecuente en la infancia. En nuestro hospital, se registran tres casos de PANC por cada caso de PAN clásica o sistémica. Probablemente sea una entidad conocida y reconocida por el reumatólogo pediatra con mayor frecuencia que por el pediatra. En un estudio realizado a través de una encuesta distribuida entre servicios de pediatría, la PANC representó menos del 1% de todas las vasculitis sistémicas observadas.<sup>5</sup> Por otra parte, en un registro multicéntrico internacional ideado y construido por reumatólogos pediatras, la PANC representó el 30% de los casos de poliarteritis nodosa.<sup>6</sup>

Recepción: 4/11/2009 - Aprobación: 10/2/2010  
Primera edición, www.sicisalud.com: 12/2/2010

Enviar correspondencia a: Ricardo A. G. Russo, Hospital de Pediatría Prof. Dr. Juan P. Garrahan, 1249, Buenos Aires, Argentina  
russo@garrahan.gov.ar





**Figura 1.** Gangrena distal en el 5º dedo de paciente de 9 años con PANC. La porción isquémica finalmente sufrió autoamputación.

La PANC es una enfermedad distinta de la poliarteritis nodosa clásica (o sistémica), que también causa inflamación de vasos de mediano calibre pero que origina daño visceral, especialmente en los aparatos gastrointestinal, renal y, en ocasiones, en el sistema nervioso central, corazón y pulmones. Según algunos autores, la PANC ocasional-

mente puede ser la manifestación inicial de una poliarteritis nodosa clásica o sistémica.<sup>7,8</sup>

Recientemente, un grupo de expertos estableció por consenso los criterios de clasificación para las vasculitis de la infancia.<sup>9</sup> Si bien no se definieron tales criterios para la PANC, se reconoce la existencia de esta entidad clínica (diferente de la PAN sistémica), caracterizada por:

- lesiones subcutáneas nodulares, dolorosas, no pruriginosas con o sin *livedo reticularis*, sin compromiso sistémico (excepto mialgia, artralgia y artritis no erosiva);
- biopsia cutánea que demuestra vasculitis necrotizante no granulomatosa;
- pruebas para anticuerpos anti-citoplasma de neutrófilos (ANCA) negativos;
- asociación con hallazgo serológico o microbiológico de infección estreptocócica.

Estos investigadores establecieron asimismo una clasificación de las vasculitis de la infancia, donde se incluye la PANC entre las vasculitis predominantemente de vasos medianos.

La sospecha clínica de PANC surge ante un niño con una faringitis reciente que presenta un síndrome febril con púrpura y nódulos subcutáneos dolorosos. La confirmación histológica de vasculitis de vasos medianos en la hipodermis y la serología que corrobora la infección reciente por EBHGA configuran el diagnóstico de PANC posestreptocócica.

En nuestro hospital observamos y seguimos 17 casos de PANC en el período julio 1993-2008. En 12 de ellos se pudo demostrar relación temporal con infección reciente por EBHGA. El diagnóstico de PANC se realizó sobre bases clínicas y anatomopatológicas, y requería los siguientes criterios: a) nódulos subcutáneos dolorosos y con superficie rojiza, con o sin *livedo reticularis*; b) evidencia de vasculitis de arterias de mediano calibre en biopsia de dermis, hipodermis o músculo; c) ausencia de compromiso visceral (renal, gastrointestinal, neurológico central, cardíaco o respiratorio).<sup>10</sup> La presencia de artritis, neuritis periférica y/o miositis fue considerada parte de la PANC y no indicativa de la forma sistémica de PAN. La evidencia de infección por EBHGA asociada se basó en el hallazgo de cultivo de fauces positivo o niveles plasmáticos elevados de antiestreptolisina «O» (ASO) con cambio en el título (curva ascendente) en relación temporal estrecha con el debut o las recaídas clínicas de la enfermedad.

## Manifestaciones clínicas

La PANC es una vasculitis que origina un síndrome clínico caracterizado por fiebre, dolores musculoesqueléticos, artritis, lesiones cutáneas y, en ocasiones, neuropatía periférica (todos ellos algo más frecuentes en los miembros inferiores).<sup>1</sup> Su principal signo es el nódulo subcutáneo exquisitamente doloroso, con piel rojiza-violácea suprayacente. Es una enfermedad que surge habitualmente frente a un estímulo antigénico infeccioso. En niños, la bacteria más frecuentemente relacionada con la PANC es el EBHGA.<sup>11</sup> Durante el período agudo de la enfermedad, que puede durar varias semanas, los reactantes de fase aguda se encuentran notablemente elevados.

La PANC posestreptocócica se presentó en varones más frecuentemente que en mujeres en nuestra serie de 12 niños, con una relación 2:1 (Tabla 1). La mediana de edad de presentación de la enfermedad fue de 8.5 años, sin que se observaran casos por debajo de los 4 años. Esta distribución etaria es similar a la de la FR, y estaría relacionada con la edad de mayor prevalencia de las infecciones estreptocócicas faríngeas. Sin embargo, solamente 3 (25%) de nuestros niños referían haber presentado odinofagia antes de comenzar el cuadro de manifestaciones cutáneas y articulares.

Durante la fase aguda de su enfermedad, todos nuestros pacientes presentaron fiebre alta, nódulos subcutáneos dolorosos, mialgias, signos de periartrosis y artritis aditiva o migratoria (a menudo discapacitante). También observamos púrpura (8 niños), *livedo reticularis* (7 pacientes), úlceras cutáneas (3 niños) o gangrena periférica con autoamputación (2 niños) (Figuras 1 y 2). Por otra parte, se documentó neuropatía periférica (mononeuritis o mononeuritis múltiple) en 5 pacientes.

## Artritis

La artritis de la PANC es uno de los signos clínicos de confusión que puede sugerir el diagnóstico de FR. La artritis ha sido descrita con frecuencia en pacientes pediátricos con PANC. David y col.<sup>11</sup> encontraron artritis en los 12 niños con PANC que estudiaron. Fue descrita por estos autores como evanescente y localizada en grandes articulaciones de miembros inferiores. Otros estudios de pacientes con PANC también relataron la aparición de artritis dolorosa de pocas articulaciones grandes (en ocasiones pequeñas), con ocasional tumefacción periarticular.<sup>12-16</sup> La artritis es usualmente migratoria, no deformante, no destructiva, transitoria, asimétrica y tiene lugar especialmente en grandes articulaciones, las de los miembros inferiores son las más frecuentemente afectadas. En general, la articulación afectada se encuentra muy dolorida, y



**Figura 2.** Lesión eritematosa sobre nódulo doloroso en el muslo de paciente con PANC.

Tabla 1. Características clínicas y demográficas de 12 niños con PANC posestreptocócica.

Pacien- te	Sexo	Edad debut (años)	Forma de debut	Odinofagia precedente	Fiebre	Eritema	Nódulos subcutáneos	Úlceras cutáneas	Gangrena periférica	Livedo reticularis	Artritis	Neuropatía periférica	Seguimiento (años)	Recaídas	Trata- miento
1	M	12	Fiebre, nódulos, mialgias	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	No	No	No	No	7	2	P, A
2	F	11	Poliartritis, fiebre	No	Sí	Sí	Sí	No	No	Sí	Sí	Sí	7	1	P, C
3	M	13	Fiebre, eritema, artritis	No	Sí	Sí	Sí	Sí	No	Sí	Sí	No	2	0	P, C
4	M	7	Fiebre, nódulos, artralgias	No	Sí	Sí	Sí	No	No	No	Sí	Sí	5	0	P, C
5	M	12	Eritema, artritis	No	Sí	Sí	Sí	No	No	No	Sí	Sí	2	1	P
6	M	8	Fiebre, nódulos, artritis	No	Sí	Sí	Sí	No	Sí	Sí	Sí	Sí	10	5	P, C
7	F	14	Poliartritis, fiebre	Sí	Sí	Sí	Sí	No	Sí	Sí	Sí	Sí	2	1	P
8	M	7	Poliartritis, fiebre	No	Sí	Sí	Sí	No	No	No	Sí	No	11	2	P
9	M	8	Poliartritis, fiebre	No	Sí	Sí	Sí	No	No	No	Sí	No	5	3	P
10	M	4	Poliartritis, fiebre	Sí	Sí	Sí	Sí	No	No	Sí	Sí	No	9	2	P
11	F	7	Poliartritis, fiebre	No	Sí	Sí	Sí	No	No	Sí	Sí	No	2	0	P
12	F	9	Poliartritis, fiebre	No	Sí	Sí	Sí	No	No	Sí	Sí	No	1	0	P

P: prednisona; A: azatioprina; C: ciclofosfamida.

la piel suprayacente enrojecida (características habituales de las artritis reactivas).

Se observó la presencia de artritis en 11 (92%) de nuestros pacientes, 10 de ellos en el debut de la enfermedad (Tabla 2). En un niño se trató de monoartritis de tobillo, mientras que en el resto de los pacientes afectados se presentó como poliartritis, afectando en promedio 7 articulaciones. Cuatro de los pacientes mostraron una progresión migratoria del compromiso articular, mientras que éste fue aditivo en 6 niños. La primera articulación afectada fue la rodilla en 5 casos, el tobillo en 3, y el codo, la muñeca y la articulación temporomandibular en un caso cada uno. Predominó el compromiso de grandes articulaciones de miembros inferiores (artritis de rodilla en 10 [91%] de los niños con compromiso articular). Se observó compromiso de pequeñas articulaciones en 7 niños, tratándose en todos los casos de articulaciones metacarpofalángicas e interfalángicas de los dedos de las manos, y de columna cervical en dos casos.

En todos los casos observamos tumefacción difusa de tejidos blandos, o localizada sobre las articulaciones, y en algunos pacientes, nódulos dolorosos sobre las articulaciones. Es posible que la artritis y la periartrosis hayan existido en forma concomitante o como eventos separados en nuestros casos. En su trabajo, Fink<sup>2</sup> destacó la dificultad en diferenciar una verdadera artritis de la frecuente tumefacción periarticular en estos pacientes.

La artritis tuvo una mediana de duración de 30 (10 a 90) días, y se repitió en 5 de los 7 pacientes que presentaron recaídas de su PANC. En ningún caso se observó compromiso articular crónico o destructivo, eventualidad infrecuente en esta enfermedad.<sup>17,18</sup> En 4 niños se observaron contracturas en flexión secuelas, limitadas en el tiempo.

Todos los pacientes que mostraron artritis satisficieron criterios diagnósticos de FR<sup>4</sup> por presentar un criterio mayor (artritis) y dos criterios menores (fiebre y reactantes de fase aguda elevados), junto con evidencia de infección reciente por EBHGA. Todos ellos presentaron también nódulos subcutáneos, aunque de características clínicas distintas a los de la FR.

Otros numerosos casos descritos en la literatura reflejan la estrecha relación existente entre la PANC posestreptocócica y la artritis.<sup>2,11-14,19-21</sup> Los pacientes con PANC que presentan artritis generalmente muestran esta manifestación en las grandes articulaciones de los miembros inferiores.<sup>11,14,21</sup> Por otro lado, la artritis está presente en un porcentaje variable de los pacientes con PANC al inicio de la enfermedad. Mientras que en un estudio multicéntrico,<sup>6</sup> en el 39% de los pacientes con PANC la artritis fue el signo de debut, en 10 (83%) de nuestros pacientes con PANC posestreptocócica la artritis fue uno de los signos de presentación. En todos los casos descritos recientemente en un servicio de reumatología de la India, la artritis fue el signo de presentación de la PANC.<sup>22</sup> Es probable que la PANC relacionada con el EBHGA se presente con artritis con mayor frecuencia que la PANC relacionada con otros agentes biológicos. También es probable que los casos observados por reumatólogos tengan mayor afección articular (o que ésta sea conspicua) que aquellos descritos por dermatólogos. En algunos casos no se presenta el signo artritis, pero puede existir artroalgia como manifestación articular de la PANC.<sup>23</sup>

La artritis es en ocasiones migratoria o «evanescente», como se observó en 4 de nuestros pacientes y en otros descritos en la literatura. Esta característica asemeja la artritis de la PANC a la de la FR,<sup>4</sup> y puede contribuir a la confusión diagnóstica.<sup>11,19,20</sup> Rose y col.<sup>24</sup> demostraron en su revisión de 111 pacientes con poliarteritis nodosa que

**Tabla 2.** Hallazgos de laboratorio de diez pacientes con PANC postestreptocócica.

Paciente	Leucocitos (x 10 <sup>9</sup> /mm <sup>3</sup> )	VSG (mm/1ª hora)	AAN	FR	ANCA	HBV	ASO (UI/ml)	Cultivo fauces
1	12 300	125	Neg	Neg	NR	NR	1 200	NR
2	24 900	88	Pos 1:100	Neg	Neg	Neg	640	Neg
3	33 300	70	Neg	Neg	NR	NR	1 200	NR
4	11 300	25	Neg	Neg	Neg	Neg	640	NR
5	10 900	67	Neg	Neg	Neg	Neg	640	NR
6	40 000	50	Neg	Neg	NR	NR	640	NR
7	22 000	104	Pos 1:100	Neg	Neg	Neg	1 600	Neg
8	11 900	30	Neg	Neg	Neg	Neg	5 000	Neg
9	39 000	108	Neg	Neg	Neg	Neg	1 200	Neg
10	16 000	58	Neg	Neg	NR	NR	1 800	EBGA

NR: no realizado; AAN: anticuerpos antinucleares; FR: factor reumatoideo; ANCA: anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos; HBV: serología para virus de la hepatitis B; ASO: antistreptolisina «O»; EBGA: estreptococo beta hemolítico del grupo A.

existía diagnóstico concomitante de FR en el 5% de los casos.

### Estudios complementarios

La movilización de los reactantes de fase aguda es la regla durante el debut y las recaídas de la PANC, tal como se observó en todos nuestros pacientes. En este sentido, se registró marcada elevación de la cifra de glóbulos blancos (con predominio franco de polimorfonucleares): 23.4 (9.0-52.0) x 10<sup>9</sup>/l; plaquetas: 486 (236-910) x 10<sup>9</sup>/l; disminución de los niveles de hemoglobina: 10.4 (7.9-11.8); aceleración de la eritrosedimentación: 94 (50-135) mm/h; hipergammaglobulinemia: 1.74 (0.8-2.3) g/dl, y aumento de los niveles séricos de los componentes 3 y 4 del sistema complemento: C3 182.1 (97-300) mg/dl, C4 27.5 (15-47) mg/dl. En todos los niños se demostró una curva ascendente de los niveles de ASO, y en un niño se pudo cultivar EBHGA de la muestra de hisopado faríngeo.

No se observan autoanticuerpos en el suero de los niños con PANC, excepto anticuerpos antinucleares de bajo título en algunos raros casos. En especial, los ANCA fueron negativos en todos nuestros pacientes.

La confirmación histológica de la PANC debe ser buscada a través de una biopsia de la dermis o hipodermis en el sitio de un nódulo doloroso con superficie rojiza (esto es con inflamación activa). En todos nuestros casos se realizó biopsia profunda de un nódulo cutáneo que demostró arteritis de los vasos de mediano calibre, caracterizada por paredes arteriales engrosadas e infiltradas por neutrófilos y linfocitos, así como necrosis fibrinoide.

### Tratamiento

El tratamiento de la PANC está orientado a reducir el proceso inflamatorio, minimizar el daño orgánico y lograr una rápida remisión. Si bien algunos síntomas como el dolor musculoesquelético y la fiebre pueden mejorar con el uso de antiinflamatorios no esteroideos, la verdadera remisión de la fase aguda de la enfermedad invariablemente se logra con el uso de esteroides sistémicos. Empleamos meprednisona en una dosis de 1 a 2 mg/kg/día durante la fase aguda (primeros 1-2 meses) con posterior disminución progresiva de la dosis hasta su suspensión en un plazo de 3 a 6 meses a partir del comienzo del tratamiento.

En ciertos pacientes con enfermedad grave, persistente o recurrente, presencia de neuritis periférica, lesiones cutáneas graves (gangrena, úlceras profundas) o necesidad de corticoterapia prolongada está indicado el uso de drogas inmunosupresoras (ciclofosfamida o azatioprina), como fue el caso de algunos de nuestros niños con PANC. La terapia con inmunoglobulina en altas dosis ha sido uti-

lizada con éxito en el tratamiento de esta enfermedad,<sup>25</sup> pero no fue utilizada en ninguno de nuestros pacientes. En las recaídas es necesario el retratamiento.

Como la mayor parte de las recaídas en la PANC posestreptocócica se producen frente a un nuevo estímulo por esta bacteria, en todos los casos empleamos la profilaxis antibiótica con penicilina benzatínica, 600 000 UI, o 1 200 000 UI/dosis según el peso del paciente (por debajo y por encima de los 30 kg, respectivamente) cada 21 o 28 días. Esta profilaxis, a semejanza de lo utilizado en la FR, se emplea hasta que el paciente cumple 21 años de edad, o hasta 5 años después de la última fase de actividad.<sup>26</sup>

### Evolución

La PANC es una enfermedad crónica y su historia natural está marcada por las sucesivas recaídas y remisiones, en general relacionadas con la exposición a diferentes infecciones faríngeas por EBHGA. Si bien es una enfermedad benigna que no involucra daño de vísceras y no se relaciona con hipertensión arterial, el compromiso cutáneo y de vasos distales puede ser grave, originando en ocasiones gangrena periférica. Por otro lado, la progresión a PAN sistémica es excepcional.<sup>6,11</sup>

La fase aguda de la PANC posestreptocócica muestra una buena respuesta a los esteroides y no suele durar más de 1 a 2 meses. Las secuelas son infrecuentes, con excepción de la autoamputación y el residuo pigmentario cutáneo en raros casos. Las contracturas articulares pueden persistir por algunas semanas después del episodio agudo, y en ocasiones requieren manejo kinesiológico para su reducción.

Las frecuentes recaídas están usualmente relacionadas con nuevas infecciones faríngeas por EBHGA.<sup>11,12,27</sup> En nuestra serie, la mayor parte de las recaídas estuvo relacionada con la suspensión de la profilaxis antibiótica y nuevas infecciones estreptocócicas. En 5 años de seguimiento, 8 (75%) de nuestros pacientes presentaron de 1 a 5 recaídas al cabo de 24 meses (mediana) después de la primera fase activa de la enfermedad. Las recaídas de PANC posestreptocócica pueden presentarse aun durante la profilaxis con penicilina.<sup>19</sup> La artritis reapareció en 5 de nuestros pacientes durante las recaídas. La intensidad y características de las manifestaciones clínicas durante las recaídas suelen ser similares a las del ataque primario.<sup>12,19</sup>

### Conclusiones

Nuestros casos de PANC posestreptocócica ilustran la naturaleza clínica de la artritis en esta entidad. La artritis habitualmente es aguda, poliarticular, de grandes articulaciones, y en ocasiones migratoria, y las articulaciones

afectadas suelen demostrar temperatura aumentada, color rojizo de la piel suprayacente y dolor discapacitante. Así, las notables semejanzas clínicas entre la PAN y la FR, ambas relacionadas con infección por EBHGA, pueden originar errores diagnósticos. La presencia de nódulos con superficie rojiza, exquisitamente dolorosos, tumefacción subcutánea y muscular, difusa y dolorosa, lesiones livedoides, la ausencia de compromiso cardíaco y la evi-

dencia de vasculitis de vasos medianos en la biopsia son los elementos claves para excluir la FR y realizar el correcto diagnóstico de PAN. Además, la cuidadosa investigación de los aparatos digestivo, renal, respiratorio y neurológico central es necesaria para excluir la forma clásica de PAN. Las frecuentes recaídas, habitualmente asociadas a una nueva infección faríngea por EBHGA, hacen conveniente el uso profiláctico de penicilina.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2010  
www.siic.salud.com

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

#### Bibliografía

- Cassidy JT, Petty RE, Laxer RM, Lindsey CB. Polyarteritis nodosa and related vasculitides. En: Cassidy J, Petty R. Textbook of pediatric rheumatology. 5th Ed. WB Saunders. Philadelphia, pp. 512-520, 2005.
- Fink CW. The role of the streptococcus in post-streptococcal reactive arthritis and childhood polyarteritis nodosa. J Rheumatol 18(Suppl.29):14-20, 1991.
- Bont L, Brus F, Dijkman-Neerinx RHM, Jansen TLTA, Meyer JWR, Janssen M. The clinical spectrum of post-streptococcal syndromes with arthritis in children. Clin Exp Rheumatol 16:750-752, 1998.
- Guidelines for the diagnosis of rheumatic fever. Jones Criteria, 1992 update. Special Writing Group of the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease of the Council on Cardiovascular Disease in the Young of the American Heart Association. JAMA 268:2069-73, 1992.
- Dolezalova P, Telekesova P, Nemcova D, Hoza J. Incidence of vasculitis in children in the Czech Republic: 2-year prospective epidemiology survey. J Rheumatol 31:2295-2299, 2004.
- Ozen S, Anton J, Arisoy N, et al. Juvenile polyarteritis: results of a multicenter survey of 110 children. J Pediatr 145:517-522, 2004.
- Magilavay DB, Petty RE, Cassidy JT, Sullivan DB. A syndrome of childhood polyarteritis. J Pediatr 91:25-30, 1977.
- Chen KR. Cutaneous polyarteritis nodosa: a clinical and histopathological study of 19 cases. J Dermatol 16:429-442, 1989.
- Ozen S, Ruperto N, Dillon MJ, et al. EULAR/PreS endorsed consensus criteria for the classification of childhood vasculitides. Ann Rheum Dis 65:936-941, 2006.
- Russo R, Laterza AM, Katsicas MM, Cervini AB, Pierini AM. Poliarteritis nodosa cutánea postestreptocócica: un simulador de la fiebre reumática. Arch Arg Pediatr 104:234-239, 2006.
- David J, Ansell BM, Woo P. Polyarteritis nodosa associated with Streptococcus. Arch Dis Child 69:685-688, 1993.
- Till SH, Amos RS. Long-term follow-up of juvenile-onset cutaneous polyarteritis nodosa associated with streptococcal infection. Br J Rheumatol 36:909-911, 1997.
- Kumar L, Thapa B, Sarkar B, Walia B. Benign cutaneous polyarteritis nodosa in children below 10 years of age—a clinical experience. Ann Rheum Dis 54:134-136, 1995.
- Núñez Giralda A, Espejo Ortega M, Ibáñez Rubio M, Torrello Fernández A, González Mediero I, López Robledillo JC. Panarteritis nodosa cutánea infantil. An Esp Pediatr 54:506-509, 2001.
- Sheth AP, Olson JC, Esterly NB. Cutaneous polyarteritis nodosa of childhood. J Am Acad Dermatol 31:561-566, 1994.
- Mocan MH, Mocan MC, Peru H, Özorun Y. Cutaneous polyarteritis nodosa in a child and review of the literature. Acta Paediatr 87:351-353, 1998.
- Mekori YA, Awai LE, Wiedel JD, Kohler PF. Cutaneous polyarteritis nodosa associated with rapidly progressive arthritis. Arthritis Rheum 27:574-578, 1984.
- Steven MM, Belch JFF, Sturrock RD. Destructive arthritis in a patient with cutaneous polyarteritis nodosa. Arthritis Rheum 29:812, 1996.
- Fathalla BM, Miller L, Brady S, Schaller JG. Cutaneous polyarteritis nodosa in children. J Am Acad Dermatol 53:724-728, 2005.
- Ramos F, Figueira R, Fonseca JE, et al. Poliarterite nodosa cutánea infantil asociada a infección estreptocócica. Acta Reum Port 31:83-88, 2006.
- Falcini F, Lionetti P, Simonini G, Resti M, Cimaz R. Severe abdominal involvement as the initial manifestation of cutaneous polyarteritis nodosa in a young girl. Clin Exp Rheumatol 19:349-351, 2001.
- Balameena S, Rajendran CP, Rajeswari S, et al. Clinical and laboratory profile of cutaneous polyarteritis nodosa. J Indian Rheumatol Assoc 13:138-139, 2005.
- Nakamura T, Kanazawa N, Ikeda T, et al. Cutaneous polyarteritis nodosa: revisiting its definition and diagnostic criteria. Arch Dermatol Res 301:117-121, 2009.
- Rose GA, Spencer H. Polyarteritis nodosa. Q J Med 26:43-81, 1957.
- Uziel Y, Silverman ED. Intravenous immunoglobulin therapy in a child with cutaneous polyarteritis nodosa. Clin Exp Rheumatol 16:187-189, 1998.
- Dajani A, Taubert K, Ferrieri P, et al. Treatment of acute streptococcal pharyngitis and prevention of rheumatic fever: a statement for health professionals. Pediatrics 96:758-764, 1995.
- Albornoz MA, Benedetto AV, Korman M, McFall S, Tourtellotte CD, Myers AR. Relapsing cutaneous polyarteritis nodosa associated with streptococcal infections. Int J Dermatol 37:664-666, 1998.

# La resección transuretral de próstata bajo anestesia local y sedación es segura y bien tolerada

## *Transurethral resection of the prostate under local anesthesia-sedation*

**Pedro Navalón Verdejo**, Columnista Experto de SIIC  
Médico Especialista en Urología, Profesor Asociado del Departamento de Cirugía de la Universidad de Valencia, Consorcio Hospital General Universitario de Valencia, Valencia, España

**Yoni Pallas Costa**, Licenciado en Medicina y Cirugía, Consorcio Hospital General Universitario de Valencia, Valencia, España

**Felipe Ordoño Domínguez**, Licenciado en Medicina y Cirugía, Consorcio Hospital General Universitario de Valencia, Valencia, España

**Joaquín Juan Escudero**, Licenciado en Medicina y Cirugía, Consorcio Hospital General Universitario de Valencia, Valencia, España

**Francisco Sánchez Ballester**, Licenciado en Medicina y Cirugía, Consorcio Hospital General Universitario de Valencia, Valencia, España

**Macarena Ramos de Campo**, Doctora en Medicina y Cirugía, Consorcio Hospital General Universitario de Valencia, Valencia, España

**Francisco Javier Ramada Benlloch**, Licenciado en Medicina y Cirugía, Consorcio Hospital General Universitario de Valencia, Valencia, España

### Abstract

*On the one hand, population aging is leading to an increase of the number of men who suffer from benign prostatic hyperplasia (BPH) in association with several pathologies. This will constrain their possible surgical treatment. On the other hand, new outpatient surgery units have opened all over Spain and consequently the numbers of urology departments within the National Health Care System have also increased. This study aims to show how efficient and safe it is to use local anesthesia-sedation in endoscopic treatment of BPH for both patients with high surgical and/or anesthetic risk and those who can be seen in an ambulatory regime. We consider that transurethral incision of prostate (TUIP) or its resection (RTUP) carried out under local anesthesia-sedation are safe, effective and well tolerated methods. They are basically indicated in elderly patients when there is high surgical-anesthetic risk. They can both be done during overnight stay surgery, however, they should only be employed in carefully selected men when an outpatient regime is considered.*

**Key words:** benign prostatic hyperplasia, local anaesthesia, transurethral prostatic resection, ambulatory surgery



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

### Resumen

El actual envejecimiento de la población comporta un incremento del número de varones afectados de hiperplasia benigna de próstata (HBP) con diversas enfermedades asociadas que limitan su tratamiento quirúrgico. Por otra parte, la creación de nuevas unidades de cirugía mayor ambulatoria (CMA) en España es un hecho imparable, pues cada vez es mayor el número de servicios de urología que se integran en este sistema organizativo de la asistencia quirúrgica. Con este estudio pretendemos poner de manifiesto la eficacia y seguridad del empleo de anestesia local y sedación para el tratamiento endoscópico de la HBP en pacientes de alto riesgo quirúrgico-anestésico, así como en pacientes seleccionados susceptibles de ser intervenidos en régimen ambulatorio. Consideramos que tanto la incisión transuretral de próstata como la resección transuretral de próstata realizadas bajo anestesia local y sedación son métodos seguros, eficaces y bien tolerados, los cuales, aunque puedan emplearse en pacientes muy seleccionados en régimen de CMA, están fundamentalmente indicados en pacientes añosos y cuando el riesgo quirúrgico-anestésico es elevado, ya que pueden ser realizados como cirugía de estadia breve.

**Palabras clave:** hiperplasia prostática benigna, anestesia local, resección transuretral de próstata, cirugía mayor ambulatoria

### La inervación prostática

La próstata humana recibe una abundante inervación, y el conocimiento de su distribución anatómica contribuye obviamente a la correcta utilización de anestésicos locales en esta glándula.

El suministro nervioso autónomo de los órganos genitales es regulado por vía tanto adrenérgica como colinérgica, pero también a través de fibras peptidinérgicas (no adrenérgicas ni colinérgicas). Las ramas procedentes del plexo pélvico, compuestas de fibras parasimpáticas (nervios pelvianos) y de fibras simpáticas (nervios hipogástricos), constituyen la principal dotación neurológica de la próstata y a través de las cuales se regula tanto la micción como la eyaculación.<sup>1</sup>

Los nervios simpáticos que inervan la próstata provienen de la sustancia gris del asta lateral medular de los

segmentos D10 a L2, atraviesan la cadena simpática lumbar paravertebral y alcanzan el plexo pélvico a través del plexo hipogástrico superior y la continuación pélvica de los troncos simpáticos.<sup>1,2</sup>

Las fibras parasimpáticas proceden de los segmentos S2 a S4 de la columna intermedialateral. Surgen formando los nervios pélvicos, a los que se une el nervio hipogástrico (simpático) para formar el plexo pélvico (Figura 1), que tiene una longitud aproximada de 4 a 5 cm y cuyo punto medio se encuentra localizado en el vértice de las vesículas seminales, de él emergen múltiples ramas que se dirigen al recto, vejiga, vesículas seminales y próstata. En su parte caudal, el plexo pélvico da lugar a la inervación de la próstata y a los nervios cavernosos.<sup>3</sup>

Tras abandonar el vértice de las vesículas seminales, estos nervios atraviesan la fascia endopélvica lateral junto a su unión con la fascia de Denonvillers, recorren el borde posterolateral de la próstata sobre la superficie del recto y lateralmente los vasos prostáticos capsulares, constituyendo las denominadas bandeletas neurovasculares de Walsh, las cuales son muy vulnerables durante la cirugía prostática, fundamentalmente en el ápex, en las posiciones horarias

Recepción: 20/3/2009 - Aprobación: 31/9/2009

Primera edición, www.siic.salud.com: 1/11/2009

Enviar correspondencia a: Pedro Navalón Verdejo, Consorcio Hospital General Universitario de Valencia, 46023, Valencia, España  
pedronavalon@yahoo.com

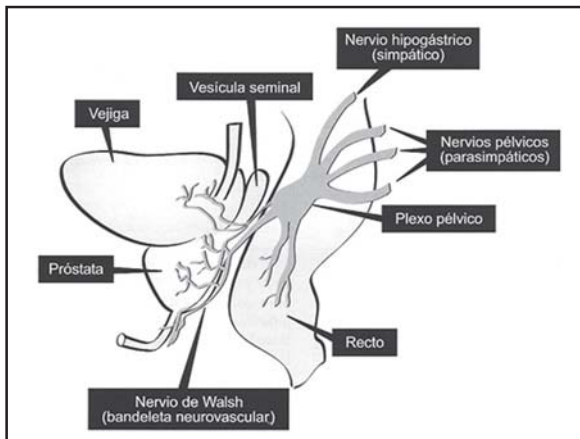


Figura 1. Representación esquemática del plexo pélvico y sus ramas.

5 y 7.<sup>4</sup> Al alcanzar la uretra membranosa, estos nervios se dividen en ramas superficiales que discurren sobre la superficie lateral del esfínter uretral estriado en las posiciones horarias 3 y 9, y las fibras profundas, que penetran en el interior de este músculo, enviando pequeñas ramas a las glándulas bulbouretrales.<sup>2</sup> A medida que los nervios alcanzan el hilo del pene, sus fibras perforan los cuerpos cavernosos para inervar el tejido eréctil.

La inervación no adrenérgica no colinérgica de la próstata se asocia con los siguientes péptidos neuronales: polipéptido vasoactivo intestinal, encefalina, neuropéptido Y, óxido nítrico, tirosina hidroxilasa, somatostatina y péptido relacionado con el gen de la calcitonina. No obstante, aunque el papel de esta inervación peptidinérgica aún no está del todo clara, parece que juega una importante función en la actividad funcional de este órgano, fundamentalmente en la relajación del músculo liso, el flujo de sangre y la función secretora.<sup>1</sup>

Respecto de la inervación sensitiva de la próstata humana, no se conoce con exactitud la localización de los cuerpos celulares neuronales que transmiten dicha información, pero en experimentos con animales se demostró que más del 90% de las neuronas aferentes se hallan en los ganglios de las raíces sacras. La mayor parte de estas neuronas primarias aferentes sacras (cerca del 70%) proyectan sus axones a través del nervio pélvico para alcanzar la próstata, mientras que las restantes (30%) lo hacen por el nervio pudendo. La sensibilidad recogida por estas neuronas llega a la médula espinal a nivel de las últimas metámeras lumbares (Figura 2).

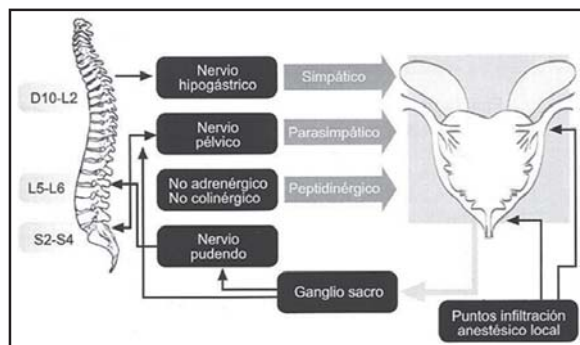


Figura 2. Esquema de la inervación prostática.

### Tratamiento endoscópico con anestesia local y sedación en pacientes de alto riesgo

El progresivo envejecimiento de la población constituye la causa fundamental del incremento de pacientes afectados de hiperplasia prostática benigna (HPB) en los que el

tratamiento médico resulta insuficiente para el control de los síntomas y son candidatos a la desobstrucción quirúrgica. Sin embargo, cualquier actuación terapéutica agresiva en estos hombres de edad avanzada suele representar una elevada morbilidad como consecuencia de la frecuente asociación de diversas enfermedades concomitantes, lo que hace desaconsejable o incluso contraindica la realización de los procedimientos anestésicos regionales o generales habituales, limita nuestro arsenal terapéutico y produce un impacto considerable sobre la calidad de vida de estos pacientes. Asimismo, el desarrollo de nuevos procedimientos en el contexto de la anestesia local, junto con la aparición de nuevos fármacos sedantes más efectivos y seguros, ha demostrado la posibilidad de realizar un bloqueo prostático eficaz con un efecto analgésico suficiente, sin exponer al paciente a los riesgos de la anestesia convencional.

Se han descrito diversas técnicas para el bloqueo prostático, que se fundamentan en la infiltración de anestésicos locales a nivel del plexo pélvico, del que forman parte las bandeletas neurovasculares, que se localizan a ambos lados de la próstata, la cual recorren en posición posterolateral descansando sobre las fascias endopélvica lateral y de Denonvillers hasta alcanzar el ápex prostático, donde se sitúan en las posiciones horarias 5 y 7. Se han utilizado diferentes abordajes para la infiltración del anestésico local (transrectal digitodirigido o ecodirigido, transperineal, suprapúbico e intrauretral), aunque la más frecuentemente empleada en las publicaciones revisadas, y que nosotros propugnamos, es la vía transrectal.

### Técnica anestésica

En cuanto al procedimiento anestésico utilizado, en un primer momento se procede a la instilación intrauretral de 5 ml de gel de lidocaína al 2%, que son retenidos en la uretra mediante la colocación de una pinza peniana durante unos 20-30 minutos previos a la intervención. Para el bloqueo anestésico prostático realizamos la infiltración de unos 10-15 cm<sup>3</sup> de lidocaína al 2% por vía transrectal y digitodirigida con una aguja de anestesia intradural de calibre 20 G. Las inyecciones las practicamos a ambos lados del ápex prostático (aproximadamente en las posiciones horarias 5 y 7) y bilateralmente en la base de la próstata, a nivel de la localización teórica de las bandeletas neurovasculares (Figura 3). Tras la inserción del resector, inmediatamente antes de comenzar la intervención, se procede a la administración intravenosa de una perfusión continua de propofol y remifentanilo, fármacos con efecto hipnótico y analgésico, respectivamente.

Como anestésico local preferimos la lidocaína a los otros compuestos amínicos comúnmente empleados (mepivacaína, bupivacaína y ropivacaína), pues tiene menor efecto cardiotoxicógeno en caso de entrada directa del fármaco al torrente vascular, además tiene una acción anestésica más rápida y es la que provoca una sensación menos dolorosa durante su infiltración.<sup>5</sup> También preferimos su utilización por tratarse del mismo compuesto que posee el gel anestésico que previamente hemos instilado a través de la uretra del paciente para anestésicar la mucosa uretrovesical. Tiene el inconveniente de provocar un tiempo de acción anestésica más breve que el resto, pero habitualmente se trata de intervenciones de corta duración, que en nuestra experiencia ha sido siempre inferior a media hora y en ningún caso hemos tenido que repetir la infiltración por agotarse el efecto anestésico antes de finalizar la intervención.

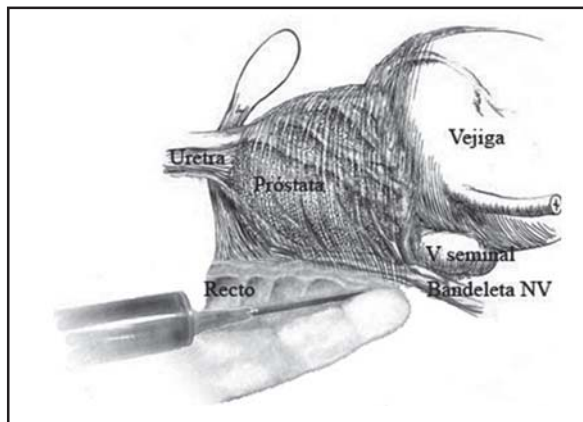


Figura 3. Esquema de la técnica de infiltración periprostática digitodirigida.

En algunas publicaciones se recomienda la asociación de un vasoconstrictor al anestésico local infiltrado con el fin de disminuir el riesgo de hemorragias.<sup>6,7</sup> No obstante, en nuestra experiencia, en la que prescindimos de dicha combinación, no parece haberse traducido en un aumento del sangrado intraoperatorio que interfiera con el procedimiento. Tampoco parece que hayamos tenido un aumento significativo del número de pacientes con hematuria ni de su intensidad en comparación con otras series, por lo que creemos que la utilización de vasoconstrictores puede ser obviada, ya que no aportan un claro beneficio adicional y se expone al paciente a riesgos innecesarios.

Algunos autores propugnan la infiltración del cuello vesical asociada al bloqueo periprostático, sin que aparentemente su uso consiga un control más eficaz del dolor, incluso su utilización se ha relacionado con la aparición de retención aguda urinaria posoperatoria,<sup>8</sup> razón por la que, como la mayoría de los autores revisados, no sólo la creemos innecesaria sino desaconsejable.<sup>6,9,10</sup>

La práctica de la resección transuretral de próstata (RTUP) con anestesia local fue descrita inicialmente por Moffat en 1977 mediante la infiltración de lidocaína al 1% por vía transperineal e instilación intrauretral de un anestésico tópico, asociando sedantes intravenosos en los pacientes que presentaban dolor.<sup>11</sup> Desde entonces, diversas publicaciones han sugerido la utilización de este procedimiento con buenos resultados para el control del dolor y con baja morbilidad, independientemente tanto del anestésico utilizado como de la vía de acceso para el bloqueo del plexo pélvico.<sup>6,9-12</sup> Nosotros preferimos el acceso transrectal digitodirigido, ya que en nuestra opinión es, en relación con otras técnicas, el método más rápido, menos doloroso y que permite localizar con mayor exactitud las zonas a anestesiar.

### Técnica de resección

Es aconsejable la selección de glándulas pequeñas o medianas que no superen los 60 g, ya que, obviamente, un mayor volumen prostático se corresponde con un tiempo de resección superior, y por tanto, con más probabilidades de complicaciones, sobre todo si consideramos que se trata de pacientes de alto riesgo y con elevada morbilidad añadida. No obstante, algunos autores publicaron resecciones de próstatas de gran volumen realizando un drenaje suprapúbico preoperatorio (habitualmente con trócar de Reuter) que evita la distensión vesical haciendo la resección más sencilla y aumentando la seguridad operatoria.<sup>13</sup> Siguiendo con este criterio, el grupo del Hospital Clínico de Zaragoza informó resecciones de próstatas de hasta 250 g utilizando un tubo de Amplatz supra-

púbico,<sup>14</sup> cuyo gran calibre permite mantener una presión de irrigación inferior a la presión venosa, previniendo el síndrome de reabsorción a la vez que permite la aspiración de los fragmentos resecaados, ahorrando tiempo y evitando las hemorragias que se producen habitualmente durante la manipulación de la irrigación transuretral.

Por lo general, preferimos la RTUP a la incisión transuretral de próstata (ITUP), pero en casos de próstatas de pequeño volumen y cuando el riesgo quirúrgico es extremadamente elevado, habitualmente optamos por realizar esta última sobre la base de que precisa menor tiempo operatorio, así como tiene menor riesgo de hemorragia posquirúrgica, sobre todo si la incisión se realiza de forma unilateral.<sup>15</sup> Así, en los casos de riesgo muy elevado procuramos tomar todas las medidas disponibles para minimizar las probabilidades de complicaciones, realizando ITUP sólo en un lado, para que el lecho cruento sea lo más pequeño posible y reducir asimismo su tiempo de ejecución, ya que dicha incisión puede ser realizada con seguridad en muy pocos minutos por cualquier urólogo medianamente experimentado. Igualmente, en algunas ocasiones, cuando la próstata es de mayor tamaño, realizamos RTUP de un lado e ITUP del otro, y en caso de próstatas trilobuladas propugnamos la resección del lóbulo medio y la incisión de uno de los lóbulos laterales, con lo que obviamente reducimos de forma considerable la incidencia de complicaciones.

Respecto de la ITUP, algunos autores propugnan su realización mediante la aplicación de anestesia local tópica asociada a infiltración intrauretral a nivel del trayecto a escindir;<sup>7,8</sup> sin embargo, nosotros consideramos más apropiada la práctica de un bloqueo prostático bajo control anestésico monitorizado, sobre la base de los resultados obtenidos por esos autores, en los que un elevado número de pacientes (17%) refirió dolor intenso durante el acto quirúrgico y hubieran preferido anestesia general, aun cuando habían recibido una dosis preoperatoria de opiáceos y benzodiazepinas. Por otra parte, se publicaron diferentes trabajos en los que la ITUP se ha mostrado superior a la RTUP en cuanto a la mejoría subjetiva de la sintomatología y parece ser tan eficaz como ésta con seguimientos de hasta 2 años respecto del aumento del pico de flujo;<sup>16,17</sup> sin embargo, no se aconseja su práctica en pacientes con sintomatología fundamentalmente irritativa, en los que la RTUP se ha mostrado más eficaz, probablemente por eliminar focos de prostatitis y conseguir un mayor grado de desobstrucción.<sup>8,18</sup> Su principal inconveniente es la incapacidad para realizar un estudio histológico prostático, lo que puede dejar sin diagnosticar un proceso neoplásico subyacente. No obstante, creemos fundamentalmente indicada su realización en pacientes con un riesgo quirúrgico muy elevado y en aquellos con próstata pequeña, ya sea con incisión unilateral o bilateral, así como asociada a la RTUP en glándulas de mayor tamaño en las que no sea conveniente alargar el tiempo operatorio.

Para la práctica de la RTUP preferimos el uso de asas tipo Wing a las asas convencionales, ya que las primeras, al realizar una función doble de resección y vaporización, proporcionan un mayor rendimiento operatorio, resecaando mayor cantidad de tejido en menor tiempo a la vez que realizan mejor hemostasia. Asimismo, al estar los fragmentos prostáticos parcialmente vaporizados, son de menor tamaño y, por lo tanto, de más fácil extracción por lavado.<sup>19</sup> En este contexto, recientes publicaciones, así como nuestra propia experiencia, parecen poner de manifiesto que la utilización de generadores bipolares por pulsos mejora sustancialmente el rendimiento de la resección sin

mermar en absoluto ninguna de las magníficas cualidades de la RTUP; asimismo, el hecho de poder utilizar solución salina como líquido de irrigación minimiza el riesgo de aparición de síndrome de reabsorción.<sup>20</sup>

### Cuidados posoperatorios

Para controlar el dolor durante el posoperatorio, solemos utilizar un analgésico menor, habitualmente administramos 2 g de metamizol intravenoso cada 6 horas durante las primeras 24 horas del posoperatorio, utilizando como analgésico de rescate 1-2 cm<sup>3</sup> de meperidina subcutánea. En cuanto a la profilaxis antibiótica, en todos nuestros casos hemos administrado 2 g de cefotaxima o 240 mg de gentamicina intravenosos.

En cuanto al tiempo de permanencia posoperatoria de la sonda, aunque algunos autores han propuesto la posibilidad de retirarla tempranamente durante las primeras horas tras la intervención sin aumentar de forma considerable el riesgo de retención urinaria,<sup>13</sup> nosotros preferimos mantenerla durante al menos 24 horas, siempre que no exista hematuria, con el objetivo de disminuir en la medida de lo posible la retención urinaria, ya que, en nuestra opinión, esta complicación afecta en gran medida la confianza en el procedimiento y el grado de satisfacción del paciente con el tratamiento recibido.

### Resultados

Bajo anestesia local asistida intervinimos quirúrgicamente 41 pacientes con síndrome de prostatismo obstructivo grave (17 con sonda vesical permanente y 24 con una puntuación superior a 20 del índice internacional de síntomas prostáticos), con edades comprendidas entre 78 y 86 años (media 81.3 ± 3.1). El volumen medio prostático, evaluado mediante ecografía transrectal preoperatoria, varió entre 25 y 58 g (media 35.9 ± 5.9).

En cuanto al procedimiento quirúrgico empleado, en 16 (39%) pacientes se practicó ITUP con asa de Collins y en los 25 (61%) restantes se efectuó RTUP con asa tipo Wing.

La valoración del riesgo quirúrgico-anestésico de los pacientes se realizó según la clasificación de la Asociación Americana de Anestesiología, 29 pacientes fueron catalogados como ASA III (71%) y 12 como ASA IV (29%).

En todos los casos hubo una buena tolerancia al procedimiento, en ninguno de ellos fue necesaria la reconversión del tipo de anestesia. La mayoría de los pacientes, 36 (89%), no manifestaron dolor durante la intervención; sin embargo, los 5 restantes (11%) refirieron una molestia leve, que se controló con éxito aumentando la velocidad de perfusión del compuesto sedante.

Durante el posoperatorio, el dolor fue controlado eficazmente con analgésicos menores en 32 pacientes (78%); no obstante, los 9 restantes (22%) presentaron dolor moderado o intenso que obligó a la administración de 1-2 cm<sup>3</sup> de meperidina subcutánea durante las primeras 12 horas tras la intervención.

La duración del acto quirúrgico varió entre 8 y 25 minutos (media 12 ± 5 minutos), el volumen medio resecado fue de 24 ± 6 g, en aquellos casos en los que se realizó RTUP.

En ningún caso registramos complicaciones derivadas de la técnica anestésica ni de la sedación. La tolerancia líquida se inició a las 2 horas de la intervención. La hematuria cedió generalmente en las primeras 24 horas, persistiendo en 8 pacientes (20%) hasta el segundo día del posoperatorio, si que se requiriera transfusión sanguí-

nea en ninguno de ellos. El catéter vesical se retiró cuando cedió la hematuria, a las 24 horas en 33 pacientes (80%) y en los 8 restantes (20%) a las 48 horas. La estadía posoperatoria fue de 2 días en todos los casos.

En la revisión realizada a los 3 meses de la intervención, todos los pacientes presentaban una evolución satisfactoria, con micción espontánea y mejoría tanto subjetiva como objetiva del flujo urinario, siendo el pico de flujo máximo (Qmax) medio de 16 ± 3 ml/s; 39 de ellos (95%) respondieron una encuesta sobre el grado de satisfacción con el tratamiento recibido, el cual fue superior al 95%.

### Conclusiones

Podemos afirmar que tanto la ITUP como la RTUP realizadas bajo anestesia local y sedación son métodos seguros, eficaces y con buena aceptación en pacientes seleccionados susceptibles de ser intervenidos por obstrucción del cuello vesical. En nuestra opinión existe una clara indicación de este procedimiento en pacientes afeosos y en aquellos en los que exista un riesgo quirúrgico-anestésico elevado (ASA III-IV), donde las técnicas anestésicas tradicionales suelen estar contraindicadas; hecho por el cual esta técnica debería formar parte de la cartera de procedimientos habituales del urólogo.

### Tratamiento endoscópico con anestesia local y sedación en cirugía ambulatoria

Es un hecho que los profesionales de la salud hemos ido adquiriendo un interés creciente por conceptos como los de gasto sanitario y costo-efectividad de los procedimientos quirúrgicos. En este sentido, y en su implantación en la cultura asistencial quirúrgica de nuestro país, la cirugía mayor ambulatoria (CMA) ha venido jugando un importante papel, sobre todo en los últimos años.

La urología es una de las especialidades con mayor proyección en el campo de la CMA, pues su alto porcentaje de enfermedades de mediana complejidad, susceptible de ser tratadas sin ingreso hospitalario, y el espectacular avance de su arsenal tecnológico (endoscopia, ondas de choque, energía plasmacínica, láser, etc.) han propiciado una evolución hacia procedimientos quirúrgicos cada vez menos invasivos, más simples y seguros y, por lo tanto, con menos necesidad de hospitalización.<sup>21</sup>

Aunque los tratamientos urológicos susceptibles de CMA incluidos "oficialmente" en España,<sup>22</sup> se limitan a la vasectomía, cistoscopia, dilataciones uretrales, litotricia extracorpórea, circuncisión, tratamiento de lesiones escrotales, orquidectomía, cirugía del hidrocele, orquidopexia y meatoplastia, las posibilidades de la CMA, como demuestran algunas experiencias,<sup>23,24</sup> son mucho mayores. En este contexto, la Consejería de Sanidad Valenciana<sup>25</sup> publicó una relación que incluye más de 30 tipos distintos de intervenciones, tanto para enfermedad inguinoescrotal, peniana y uroginecológica, como procedimientos percutáneos y endoscópicos, entre los que se encuentra el tratamiento quirúrgico de la HBP.

### Descripción de la técnica

Las técnicas anestésica y quirúrgica son idénticas a las descritas anteriormente, el procedimiento varía únicamente en que el paciente no queda ingresado, sino que es trasladado la Unidad de Recuperación Posanestésica (URPA) de la unidad de CMA, donde permanece durante un tiempo aproximado de dos horas, hasta que cumple criterios de alta (constantes vitales estables, ausencia de sangrado significativo, tolerancia de líquidos, etc.), los familiares son



instruidos para realizar lavados vesicales en caso de que la sonda sea obstruida por coágulos.

## Resultados

Con carácter ambulatorio estricto, en nuestro centro intervinimos quirúrgicamente, bajo anestesia local asistida, a 18 pacientes con síndrome de prostatismo obstructivo grave (11 con sonda vesical permanente y 7 con una puntuación superior a 20 del índice internacional de síntomas prostáticos) con edades comprendidas entre 68 y 83 años (media  $75.4 \pm 6.2$ ). El volumen medio prostático, evaluado mediante ecografía transrectal preoperatoria, varió entre 20 y 48 g (media:  $34.2 \pm 6.7$ ).

La valoración del riesgo quirúrgico-anestésico de los pacientes se realizó según la clasificación de la Asociación Americana de Anestesiología, 14 pacientes fueron catalogados como ASA II (78%) y 4 como ASA III (22%).

La duración del acto quirúrgico varió entre 8 y 20 minutos (media  $15 \pm 4$  minutos), el volumen medio resecado fue de  $21 \pm 6$  g en aquellos casos en los que se realizó RTUP.

No hallamos en ningún caso complicaciones derivadas de la técnica anestésica ni de la sedación. La tolerancia líquida se inició a las 2 horas de la intervención. La hematuria cedió generalmente en las primeras 24 horas. El catéter vesical se retiró en todos los casos a las 48 horas.

Durante el posoperatorio, el dolor fue controlado eficazmente con analgésicos menores en 14 pacientes (78%); no obstante, los 4 restantes (22%) presentaron dolor moderado o intenso que obligó a la administración de un comprimido de 100 mg de tramadol 3 veces al día durante las primeras 24 horas.

Cuatro pacientes (22%) acudieron a urgencias el primer día del posoperatorio por obturación de la sonda por coágulos, por lo que fueron ingresados por 24 horas.

En la revisión realizada a los tres meses de la intervención, todos los pacientes presentaban una evolución satisfactoria, con micción espontánea en todos los casos, así como mejoría tanto subjetiva como objetiva del flujo urinario, el pico de flujo máximo (Qmax) medio fue de  $16 \pm 3$  ml/s; todos respondieron la encuesta sobre el grado de satisfacción con el tratamiento recibido, el cual fue superior al 90%.

## Conclusiones

Tanto la ITUP como la RTUP realizadas bajo anestesia local y sedación son métodos susceptibles de ser practicados en régimen de CMA. No obstante, su indicación debe ser llevada a cabo con cautela y en casos muy seleccionados, pues creemos que no debemos caer en el error de sustituir los cuidados propios de enfermería por los de los familiares del paciente, confiriéndoles atribuciones para las que pueden no estar cualificados, contribuyendo también a sobrecargar el trabajo de los ya saturados servicios de urgencias, pues en nuestra experiencia, aunque procuramos realizar una hemostasia exhaustiva, los lavados vesicales por obturación de la sonda por coágulos fueron una constante en la práctica totalidad de los pacientes, por lo que el 22% requirió ser ingresado por este motivo. Por consiguiente, creemos que debemos reservar este procedimiento para cirugía con ingreso de corta estancia, hallando una clara indicación de esta técnica en pacientes añosos y en los que exista un riesgo quirúrgico-anestésico elevado, donde las técnicas anestésicas tradicionales suelen estar contraindicadas.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2010  
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

- Oliveira A, Tobias M, Roger E. Prostate innervation and local anesthesia in prostate procedures. Rev Hosp Clin Fac Med S Paulo 57:287-292, 2002.
- Brooks JD. Anatomía del tracto urinario inferior y los genitales masculinos. En: Walls CD editor. Campbell Urología. 8a Ed. Buenos Aires. Panamericana, pp. 43-83, 2004.
- Lue TF, Zeineh SJ, Schmidt RA et al: Neuroanatomy of penile erection: Its relevance to iatrogenic impotence. J Urol 131:273-280, 1992.
- Walsh PC, Donker PJ: Impotence following radical prostatectomy: Insight into etiology and prevention. J Urol 128:492-497, 1982.
- De Andres J, Valla JC. Anestésicos locales. En: Torres Morera LM. Tratado de anestesia y reanimación, Ed. Aran, Madrid, pp. 967-982, 2001.
- Chander J, Gupta U, Mehra R et al. Safety and efficacy of transurethral resection of the prostate under sedoanalgesia. BJU Int 86:220-222, 2000.
- Irani I, Bon D, Fournier F et al. Patient acceptability of transurethral incision of the prostate under local anaesthesia. Br J Urol 78:904-906, 1996.
- Hugosson J, Bergdahl S, Norlen L. Outpatient transurethral incision of the prostate under local anesthesia: operative results, patient security and cost effectiveness. Scand J Urol Nephrol 27:381-385, 1993.

- Birch BR, Gelister JS, Parker CJ et al. TURP under sedation and local anesthesia (sedoanalgesia). Experience in 100 patients. Urology 38:113-118, 1991.
- Akalin Z, Mungan NA, Basar H et al. Transurethral resection of the prostate and laser prostatectomy under local anesthesia. Eur Urol 33:202-205, 1998.
- Moffat NA. Transurethral prostatic resection under local anesthesia. J Urol 118:607-608, 1977.
- Tabet BG, Levine S. Nerve block in prostate surgery. J Urol 156:1659-1661, 1996.
- Reuter HJ, Jones LW. Physiologic low pressure irrigation for transurethral resection: suprapubic trocar drainage. J Urol 111:210-212, 1974.
- Sánchez JM, Sánchez MA, Regajo O et al. Técnica modificada para la resección transuretral de próstata con drenaje suprapúbico y anestesia local. Actas Urol Esp 27:216-220, 2003.
- Blasco JE, Gonzalvo V, Navalón P. Trigonocervicoprostatotomía endoscópica: Nuestra experiencia. Actas Urol Esp 17:315-318, 1993.
- Chander J, Vanitha V, Lal P, Ramteke VK. Transurethral resection of the prostate as catheter-free day-care surgery. BJU Int 92:422-425, 2003.
- Katz PG, Greenstein A, Ratliff JE, et al. Transurethral incision of the bladder neck and prostate. J Urol 144:694-696, 1990.
- Dörflinger T, Ester M, Larsen JF. Transurethral

prostatectomy or incisión of the prostate in the treatment of prostatism caused by small benign prostate. Scand J Urol Nephrol 104:77-81, 1987.

- Ramos M, Tramoyeres A, Navalón P. La electrovaporización con asa Wing frente a la resección convencional: estudio de eficacia y seguridad. Actas Urol Esp 25(Supl.6):144, 2001.
- Valdivia JG, Regajo O, Sánchez JM et al. La resección transuretral con solución salina: un logro tecnológico aún no asimilado por la urología. Arch Esp Urol 58:335-345, 2005.
- Rodríguez JM, Rodríguez R, Blanco G. Cirugía mayor ambulatoria en urología. En: Porrero JL. Cirugía mayor ambulatoria, 2ª Edición, Ed Doyma, Madrid, pp. 311-333, 2002.
- Ministerio de Sanidad y Consumo. Dirección General de Aseguramiento y Planificación Sanitaria. Cirugía Mayor Ambulatoria: Guía de Organización y Funcionamiento, Madrid, 1993.
- Navalón P, Zaragoza C, Cánovas, JA et al. Cirugía mayor ambulatoria en urología. Análisis de nuestra experiencia. Arch Esp Urol 57:513, 2004.
- Llopis B, Navarro JA, Mola MJ et al. Cirugía mayor ambulatoria en urología: 5 años de experiencia. Actas Urol Esp 27:117, 2003.
- Generalitat Valenciana. Conselleria de Sanitat. Guía de actuación en Cirugía Mayor Ambulatoria. Valencia, 2002.

# Destacan la utilidad del mapeo de superficie corporal en la pesquisa de la enfermedad coronaria

## *Myocardial ischemia screening in middle-aged and elderly men*


**Frantisek Boudik**, Columnista Experto de SIIIC  
Professor, MD, ScD, 2nd Department of Internal Cardiovascular Medicine, General University Hospital, 1st Faculty of Medicine Charles University, Praga, República Checa  
**Jindra Reissigova**, RNDr, PhD, Centre of Biomedical Informatics, ICS Academy of Sciences, Praga, República Checa  
**Marie Tomeckova**, MD, PhD, Centre of Biomedical Informatics, ICS Academy of Sciences, Praga, República Checa

**Zdenek Anger**, Meng, 2nd Department of Internal Cardiovascular Medicine, General University Hospital, 1st Faculty of Medicine Charles University, Praga, República Checa  
**Jan Bultas**, Prof, MD, PhD, Farmacologic Dept. 3rd Faculty of Medicine, Charles University, Praga, República Checa  
**Stanislav Simek**, MD, PhD, 2nd Department of Internal Cardiovascular Medicine, General University Hospital, 1st Faculty of Medicine Charles University, Praga, República Checa

### Abstract

*In a primary prevention study of coronary artery disease (CAD), 164 men with risk factors (RFs) at the start of the study (1975-79) were examined from 1996 to 2002 with body surface mapping (BSM). Results were divided into two groups based upon prognosis, which allowed for statistical analysis. Seventy-one men (43.3%) had a benign prognosis (normal BSM + syndrome X), while 93 men (56.7%) had a severe prognosis (CAD moderate and advanced BSM). In univariate analysis, smoking had a statistically significant effect on CAD BSM pattern ( $p = 0.002$ ), while hypertension (SBP) and total cholesterol had no significant influence on BSM. In multivariate analysis, the odds of smokers developing a CAD BSM pattern were 2.6 times higher compared with nonsmokers ( $p = 0.007$ ). BSM results were partly related to SBP ( $p = 0.074$ ) and men with a SBP > 140 mm Hg were 1.9 times more likely to develop a CAD BSM pattern than men having a normal SBP. No statistical significance was found for total cholesterol, and the reason for this result is discussed in comparison with the data from the long-term study. BSM results are compared with those obtained in two of our small angina pectoris studies (AP), where an ECG test was used.*

**Key words:** body surface mapping, stress ECG test, myocardial ischemia, risk factors

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

### Resumen

En un estudio de prevención primaria de la enfermedad coronaria (EC), 164 varones con factores de riesgo (FR) al inicio del ensayo (1975 a 1979) se evaluaron durante el período comprendido entre 1996 y 2002 mediante un mapeo de superficie corporal (MSC). Los resultados se dividieron en dos grupos, uno con 71 varones (43.3%) con buen pronóstico (MSC normal y síndrome X) y el otro grupo con 93 sujetos (56.7%) con pronóstico desfavorable (MSC avanzado con EC moderada). Esta división hizo posible el análisis estadístico, ya que de otro modo los grupos hubieran resultado pequeños. En el análisis univariado, entre los fumadores se observó un efecto significativo del patrón de MSC sobre la EC, en comparación con los no fumadores ( $p = 0.002$ ). La hipertensión sistólica (HTS) y el colesterol total no influyeron significativamente sobre el MSC. En el análisis multivariado, la probabilidad de que los fumadores presentaran un patrón de EC en el MSC fue 2.6 veces mayor en comparación con los no fumadores ( $p = 0.007$ ). Los resultados del MSC se relacionaron parcialmente con la HTS ( $p = 0.074$ ). Las probabilidades fueron 1.9 veces mayores en los varones con HTS > 140 mm Hg en comparación con los sujetos con presión arterial sistólica normal. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas para el colesterol total. Los motivos de estos resultados se discuten en relación con los datos del estudio a largo plazo. Se comparan los resultados del MSC con los obtenidos en 2 pequeños ensayos sobre angina de pecho (AP) en los cuales se utilizaron electrocardiogramas.

**Palabras clave:** mapeo de superficie corporal, ECG de esfuerzo, isquemia miocárdica, factores de riesgo

### Introducción

El clásico *Framingham Heart Study* contribuyó a la comprensión de la enfermedad coronaria (EC) y otras enfermedades cardiovasculares (ECV) y definió el concepto de factor de riesgo (FR) cardiovascular. A partir de entonces, se han desarrollado estrategias para la prevención primaria y secundaria de la EC; se han propuesto ecuaciones de evaluación con diversos FR, como el *Framingham Risk Score*

y el *Procam Risk Score*, y se publicaron normativas para la prevención de la EC, mientras que el *Framingham Risk Score* se recomienda para la identificación de los individuos de alto riesgo.<sup>1-5</sup> En la última década existe una creciente opinión acerca de que la intervención debe asumirse en términos de la protección de una vida libre de eventos en vez de una reducción del riesgo.<sup>6,7</sup> En un estudio previo determinamos la prevalencia de los principales FR coronario investigados en varones de mediana edad residentes en un distrito céntrico de Praga, en la República Checa.<sup>8</sup>

Después de 19 a 24 años de su ingreso al estudio, examinamos a 164 sujetos con FR en términos del mapeo de superficie corporal (MSC).<sup>8</sup> El objetivo del presente trabajo es determinar la capacidad de detección de isquemia miocárdica mediante MSC y analizar la asociación estadís-

Recepción: 16/2/2009 - Aprobación: 25/8/2009  
Primera edición, [www.sic.salud.com](http://www.sic.salud.com): 13/11/2009

**Patrocinio:** El estudio fue financiado con el proyecto 1M06014 del Ministerio de Educación de la República Checa.

**Enviar correspondencia a:** Frantisek Boudik, 1st Faculty of Medicine Charles University, 128 08, Praga, República Checa  
[fboud@f1.cuni.cz](mailto:fboud@f1.cuni.cz)

tica entre los FR al comienzo del estudio (1975 a 1979) y los signos de EC en el MSC (1996 a 2002) y su comparación con el electrocardiograma (ECG) de esfuerzo.

## Materiales y métodos

### Descripción del estudio a largo plazo

En 1975 iniciamos un estudio a largo plazo de prevención primaria de la EC (STULONG). Una población de 2 370 varones de mediana edad (de entre 38 y 53 años) fue seleccionada a partir del padrón electoral. Se trató de una muestra natural en un 50% de los varones que vivían en esa área de Praga 2 en 1975. Un total de 1 417 (59.8%) de los 2 370 sujetos respondieron a la invitación entre 1975 y 1979 y completaron un estudio de pesquisa. El diseño detallado del estudio ha sido publicado con anterioridad.<sup>8</sup>

Las definiciones de los tres principales FR utilizados en el ingreso al estudio fueron:

- fumar: 15 o más cigarrillos diariamente, o ex fumadores que habían fumado  $\geq 15$  cigarrillos en el año previo;
- hipertensión: presión arterial sistólica  $\geq 160$  mm Hg, presión arterial diastólica  $\geq 95$  mm Hg o ambas, en 2 de 3 determinaciones;
- hipercolesterolemia: colesterol total  $\geq 260$  mg/dl ( $\geq 6.7$  mmol/l).<sup>8</sup>

El protocolo de investigación fue aprobado por el *Institutional Review Board of Charles University Hospital* de Praga. Todos los participantes dieron su consentimiento informado.

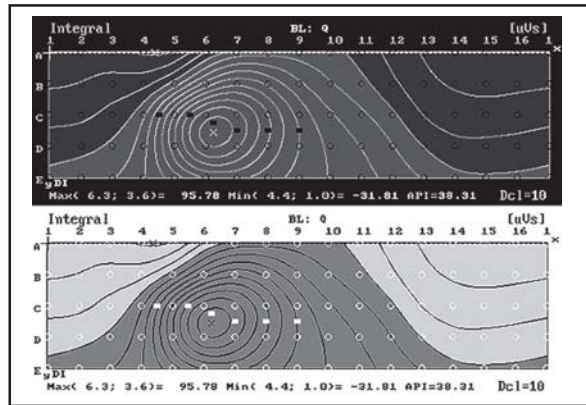
En total, 972 pacientes se clasificaron en el denominado grupo de riesgo, que incluía varones con uno o más FR pero sin ECV aterosclerótica clínicamente aparente, diabetes mellitus u otras enfermedades graves que excluyeran el seguimiento a largo plazo. De ese grupo de 972 varones en riesgo al inicio del ensayo (1975 a 1979), 164 individuos se evaluaron mediante MSC en el período entre 1996 y 2002, esto es, entre 19 y 24 años después de su ingreso al estudio.

### Mapeo de superficie corporal

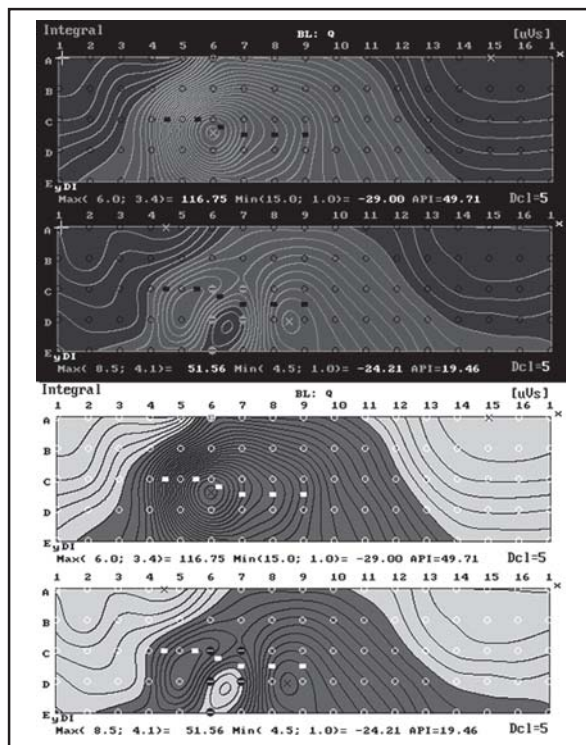
Después de que se publicara, en 1963, el artículo de referencia sobre MSC de Taccardi,<sup>10</sup> esta herramienta se difundió por todo el mundo, en especial en las universidades.<sup>11-17</sup> Dos décadas más tarde, se probó que la sensibilidad y la especificidad del MSC eran bajas y, desde entonces, los clínicos perdieron interés en el tema. La búsqueda de isquemia miocárdica en la EC mediante el MSC continuó en nuestro laboratorio de investigación por casi 15 años en el corazón de ranas y perros, y desde 1989 para la modalidad de investigación clínica. El sistema Anecard-Cardimap Ltd. (Praga) fue empleado para el MSC.

En la EC, el miocardio distal a la estenosis coronaria padece un menor suministro de sangre. La alteración de las propiedades eléctricas del miocardio afectado provoca cambios en el MSC, incluso en el estado de reposo.<sup>9,17</sup> Estos cambios incluyen la reversión de la polaridad, de positivo a negativo, debido a un descenso del potencial. Cuando esta disminución alcanza -2 desvíos estándar surge un área de partida. En una quinta parte de los pacientes, la isquemia miocárdica en la EC significativa sólo se observa en forma de alteraciones en las isolíneas. De acuerdo con las conjeturas de nuestros electrofisiólogos, estas alteraciones se atribuyen a la corriente provocada por la lesión.<sup>18,19</sup> Además, hemos producido índices útiles y pruebas de provocación con mejoría significativa del MSC.<sup>9,17</sup>

Se utilizó una aproximación empírica para optimizar el MSC (método de ensayo y error). De acuerdo con este



**Figura 1.** Mapa de repolarización isointegral de 0% a 100% del intervalo ST-T en un sujeto sano. El área electropositiva se muestra en gris oscuro (rojo en colores), el área electronegativa en gris claro (azul en colores). El sector izquierdo del mapa representa la pared anterior del tórax (entre las líneas medioaxilares derecha e izquierda (columnas 1 a 9)). El sector derecho representa la pared posterior del tórax. Las líneas negras cuasicirculares (blanco en colores) representan las líneas isointegrales, que constituyen sitios con un mismo valor de potencial eléctrico. Normalmente estas líneas son casi simétricas, concéntricas y sin deformidades significativas. Por debajo del mapeo se encuentran los valores máximos y mínimos de los potenciales, así como el PPI (promedio del potencial integral).

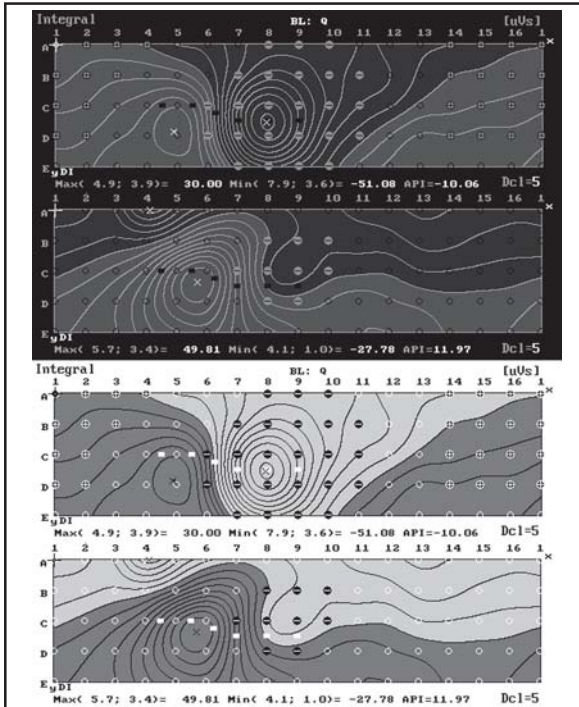


**Figura 2.** Mapa de repolarización isointegral de 0% a 100% del intervalo ST-T en un varón de 49 años con angina de pecho. El mapa inferior se obtuvo antes de la angioplastia coronaria percutánea (ACP). La inversión del área normalmente positiva a la negatividad puede observarse en el territorio de perfusión de la arteria descendente anterior (DA). El descenso del potencial fue mayor a los -2 desvíos estándar del área de partida (remarcada por pequeños círculos negros con signos menos en su interior). Hay también deformidades significativas en las líneas integrales. En la angiografía coronaria se confirmó una estenosis del 90% en la DA. El mapa superior se obtuvo a los 6 meses de una ACP exitosa. La mejoría sustancial resulta evidente.

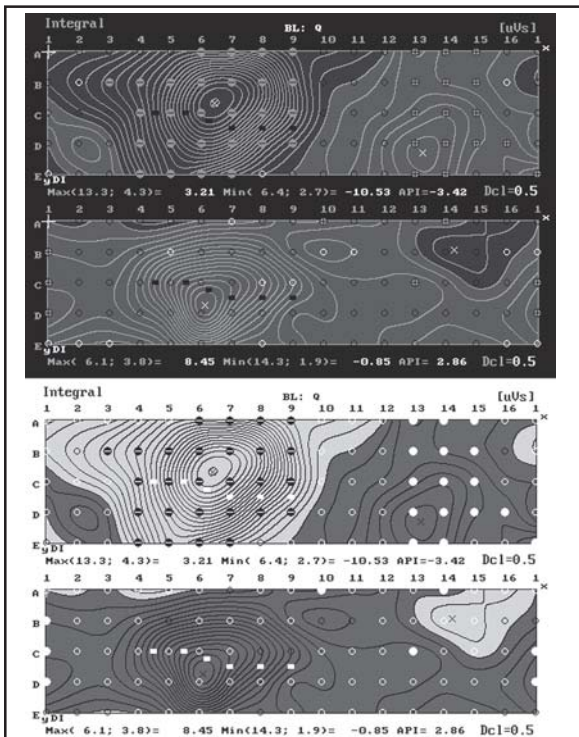
enfoque, las características del MSC pueden compararse con otros métodos cardiológicos bien establecidos como «pruebas de referencia», como la angiografía coronaria.<sup>20</sup> Se efectuaron cientos de comparaciones entre el MSC y los resultados de la angiografía en pacientes con EC. La prueba de MSC se realiza en unos 20 minutos.

### Examen y análisis del MSC

Las señales electrocardiográficas de cada latido se registraron con los pacientes sentados, por medio de 80 elec-



**Figura 3.** Mapa de repolarización isointegral de 0% a 100% del intervalo ST-T de un varón de 63 años controlado y tratado durante 20 años en nuestro estudio a largo plazo para tres factores de riesgo (tabaquismo, hipertensión e hipercolesterolemia). El mapa inferior se obtuvo en 1996. Hay signos de isquemia miocárdica en el territorio de la DA (inversión de la polaridad positiva, índice del área de partida, deformación de las líneas isointegrales). El paciente no tenía síntomas y rechazaba las intervenciones invasivas. El mapa superior fue obtenido en 2000. En ese momento el enfermo padecía angina inestable. Aparecen signos de extensa isquemia miocárdica en el índice del área de partida, correspondiente al territorio perfundido por las tres coronarias principales. La angiografía confirmó los resultados del MSC y se realizó un *bypass* aortocoronario con tres puentes.



**Figura 4.** Mapa de repolarización isointegral de 0% a 100% del intervalo ST-T de un varón de 55 años con opresión precordial y disnea asociada con el ejercicio. Tenía tres factores de riesgo (hipertensión, hipercolesterolemia y un padre y un hermano con infarto de miocardio no mortal antes de los 60 años). El mapa inferior se obtuvo antes de una prueba de provocation (prueba de hiperventilación modificada). El mapa superior fue obtenido inmediatamente después de la prueba de provocation. Se observa una extensa isquemia miocárdica en la forma del área de partida, especialmente en la pared anterior. Existía una microcirculación coronaria de extrema hiperactividad. Después de la prueba de provocation apareció un extenso vasoespasmo en la microcirculación coronaria disfuncionante. La angiografía coronaria fue normal.

trodos metálicos insertos en 5 cintas plásticas horizontales. La cinta superior se situó a nivel de la fosa yugular y las otras 4 se ubicaron en la distancia de los espacios intercostales.

El índice de partida se calculó con el uso de la siguiente ecuación para cada posición de los electrodos:

$$DI_i = (X_i - M_i) / SD_i^{21}$$

donde  $X_i$  representa el valor integral de cada electrodo dado,  $M_i$  es el promedio del valor del potencial integral de un electrodo dado en los controles normales y  $SD_i$  la desviación estándar del valor del potencial integral de un electrodo dado en los controles normales. Se ha publicado información detallada sobre el MSC con anterioridad.<sup>9</sup>

### Prueba de ECG de esfuerzo y centellografía con talio

Se efectuó una prueba de ECG de esfuerzo con cicloergómetro con un protocolo de Bruce modificado. Se monitorizó un ECG de 12 derivaciones con las modificaciones de Masson y Likar. En sujetos con desviación de 1 a 2 mm en el segmento ST-T, se llevó a cabo un centellograma con talio en el valor máximo de la carga de trabajo, con la administración intravenosa de 74 Mbq de <sup>201</sup>Tl.

Se empleó la técnica de angiografía coronaria de Judkin y se consideró como hemodinámicamente significativa una estenosis del 50% o más.

### Métodos estadísticos

Se utilizaron la prueba *t* de Student y la evaluación de la homogeneidad de la varianza de Levene para comparar la media de edad y su varianza, respectivamente, entre los dos grupos de sujetos clasificados en función de los resultados del MSC. Por medio de la prueba de chi cuadrado de Pearson y un modelo de regresión logística se analizó la asociación entre los resultados del MSC y los FR considerados (edad avanzada, hipertensión, hipercolesterolemia, tabaquismo). Las pruebas de chi cuadrado de Wald y de desviación residual, el criterio de información de Akaike (CIA) y el análisis residual estandarizado de Pearson se aplicaron para verificar la bondad de ajuste estadístico del modelo de regresión logística múltiple. El análisis estadístico se efectuó con el uso de los programas informáticos R (versión 2.8.0) y Statistica (versión 5.0).

### Resultados

Entre 1996 y 2002 efectuamos un estudio subsidiario para identificar isquemia miocárdica mediante el MSC en 164 individuos que participaron de nuestro trabajo de 20 años atrás (STULONG), todos ellos con FR al inicio del ensayo. El MSC se llevó a cabo con una modalidad serial en el 16.9% de la cohorte del estudio de riesgo inicial ( $n = 972$ ).

La distribución de los resultados de los 164 participantes fue la siguiente: patrón normal en el 23.2% ( $n = 38$ ), patrón SX (síndrome X, disfunción microvascular coronaria) en 29.9% ( $n = 49$ ), patrón de EC avanzada en 26.8% ( $n = 44$ ), de acuerdo con la extensión del índice de área de partida. De manera sorpresiva, se observó una incidencia algo elevada de FR en el grupo SX: en comparación con los restantes grupos, no se verificaron diferencias significativas en el número de FR ( $p = 0.582$ ). De los 164 varones que iniciaron el estudio, 44.6% tenían un FR, otro 33.8% tenía 2 FR y el 21.7% de 3 a 5 FR.

Debido al pequeño tamaño de la muestra, los pacientes se dividieron en dos grupos para el análisis estadístico de-

tallado. El primer grupo incluyó 71 sujetos (43.3%) con patrón normal o de SX y representaba a los individuos con buen pronóstico. El segundo grupo estaba integrado por personas con patrón de EC moderada y grave de acuerdo con el MSC (mal pronóstico). En total eran 93 enfermos (56.7%) en este grupo con EC. No se encontraron diferencias relacionadas con la media de edad en la evaluación con MSC entre los grupos (promedio de edad: 67.2 años, intervalo de 59 a 75 años,  $n = 164$ ,  $p = 0.361$ ).

En un primer paso, se realizó un análisis univariado para determinar la existencia de asociaciones estadísticas entre los FR al inicio del estudio y el patrón de EC en el MSC (Tabla 1). Aquí se evaluaron 3 FR, la hipertensión, el tabaquismo y el colesterol. Sólo el tabaquismo presentó efectos de significación estadística sobre el patrón de EC en el MSC, al comparar a los no fumadores con los fumadores de al menos 15 cigarrillos diarios ( $p = 0.002$ ) y de al menos 1 cigarrillo diario ( $p = 0.009$ ), respectivamente. La hipertensión sistólica y el colesterol total no influyeron estadísticamente en los resultados del MSC.

En la Tabla 1 se resumen también los resultados de la regresión logística múltiple. Las probabilidades de que los fumadores de al menos 1 cigarrillo diario presentaran un patrón de EC en el MSC eran 2.6 veces más elevadas que en los no fumadores ( $p = 0.007$ ). Los resultados del MSC se relacionaban de modo parcial ( $p = 0.074$ ) con la presión sistólica, en un nivel de significación del 10%. El riesgo de un «patrón de EC en el MSC» fue 1.9 veces más alto en los varones con presión sistólica  $> 140$  mm Hg en comparación con los sujetos con presión sistólica normal. Los *odds ratio* se ajustaron para la edad en la evaluación del MSC, pese a que el efecto de la edad sobre el MSC no fue significativo. El modelo de regresión logística así presentado resultó estadísticamente significativo ( $p = 0.006$ ). En otras palabras, el modelo fue significativamente diferente de aquel en que sólo se usó la constante.

En el estudio subsidiario del MSC se realizó una angiografía en 24 sujetos con EC y en 8 pacientes con SX. Se efectuó un *bypass* aortocoronario (BAC) en 11 individuos y una angioplastia coronaria percutánea (ACP) en 7 enfermos. Dieciséis sujetos (36.4%) con EC ( $n = 44$ ) estaban asintomáticos. La mortalidad fue de 4.5% ( $n = 2$ ).

Otros dos estudios subsidiarios paralelos se llevaron a cabo desde 1987 a 1996. Se efectuó un ECG de esfuerzo y los individuos con angina de pecho (AP) silente y manifiesta se controlaron en el primer ensayo. Se incluyeron 30 pacientes de entre 378 sujetos. De 10 enfermos con descenso  $> 2$  mm del ST-T, se comprobó EC significativa por angiografía en 9 casos. Se realizaron 1 BAC y 1 ACP. La mortalidad fue de 10.0% ( $n = 3$ ).

En el estudio subsidiario de AP manifiesta participaron 49 sujetos (5.9%) de entre 829. Se realizaron 7 BAC y 6 ACP. La mortalidad fue de 16.3% ( $n = 8$ ). En las Figuras 1 a 4 se muestran ejemplos de los diferentes patrones de MSC.

## Discusión

El MSC en reposo permite identificar la isquemia miocárdica debida a la EC con una estenosis del 50%. Verificamos que este método diagnóstico no invasivo de pesquisa es confiable, fácilmente reproducible y notablemente más económico que otras técnicas de cribado y no sólo en este estudio a largo plazo, en el cual 164 varones con FR se evaluaron mediante MSC. En la actualidad, el riesgo cardiovascular se evalúa por medio de múltiples ecuaciones de riesgo y herramientas como el *Framingham Risk Score* y el *Procram Score*.<sup>1,3-5</sup> Sin embargo, se encontró que estas

**Tabla 1.** Análisis univariado y multivariado de los potenciales factores de riesgo asociados con el patrón de enfermedad coronaria grave (moderada o avanzada) del mapeo de potenciales de la superficie corporal ( $n = 164$ ).

Factor de riesgo <sup>1</sup>		n	Odds ratio	IC 95%	Valor de p
<i>Análisis univariado</i>					
Hipertensión <sup>1</sup>	Ausente	100	1.00	0.68	0.439
	Presente	59	1.29	a 2.50	
Presión arterial sistólica	$\leq 140$ mm Hg	109	1.00	0.80	0.205
	$> 140$ mm Hg	55	1.54	a 3.03	
Colesterol total <sup>2</sup>	$< 6.7$ mmol/l	96	1.00	0.54	0.953
	$\geq 6.7$ mmol/l	67	1.02	a 1.92	
Colesterol total	$< 5.2$ mmol/l	26	1.00	0.85	0.117
	$\geq 5.2$ mmol/l	137	1.97	a 4.71	
Tabaquismo <sup>2</sup>	$< 15$ cigarrillos	74	1.00	1.47	0.002
	$\geq 15$ cigarrillos	90	2.76	a 5.27	
Tabaquismo	0 cigarrillos diarios	60	1.00	1.24	0.009
	$\geq 1$ cigarrillo/día	104	2.37	a 4.57	
<i>Análisis multivariado</i>					
		164	0.97	0.89	0.544
Tabaquismo	0 cigarrillos diarios	60	1.00		
	$\geq 1$ cigarrillo/día	104	2.56	1.30	0.007
Presión arterial sistólica	$\leq 140$ mm Hg	109	1.00		
	$> 140$ mm Hg	55	1.91	0.95 a 3.94	0.074

<sup>1</sup> Se desconoce la información acerca de la hipertensión y el colesterol total en 1 y 5 participantes, respectivamente.

<sup>2</sup> Definidos al inicio del estudio (materiales y métodos).

IC 95%: intervalo de confianza del 95%.

escalas no son suficientes para los sujetos de riesgo intermedio.<sup>6,7</sup> De este modo, en la última década existe una creciente necesidad de detectar los primeros estadios de la EC y de una definición más precisa del riesgo cardiovascular para justificar estrategias preventivas primarias agresivas y costosas.<sup>23</sup> Paralelamente, hay una necesidad de crear herramientas diagnósticas no invasivas que resulten suficientemente rentables. De otro modo, las grandes estrategias de prevención primaria podrían no reducir los eventos de una manera rentable. Los cálculos indican que, en la población de moderado riesgo, la modificación de los FR debería iniciarse 15 a 20 años antes para lograr el máximo beneficio, o incluso deberían comenzar en la niñez.<sup>6,24</sup>

Nuestra experiencia con el MSC confirma que este método simple de pesquisa economiza los estudios de prevención primaria. Brinda una comprensión indirecta de la circulación coronaria a partir de la isquemia miocárdica.

**Tabla 2.** Análisis multivariado de factores de riesgo potenciales asociados con la mortalidad por enfermedad cardiovascular aterosclerótica ( $n = 926$ ).

Variables	n	Hazard rate	IC 95%	Valor de p	
	926	1.1	1.1 a 1.2	$< 0.001$	
Tabaquismo	$< 15$ cigarrillos /día	396	1.0		
	$\geq 15$ cigarrillos /día	530	3.0	2.0 a 4.6	$< 0.001$
Presión arterial	$< 140/90$ mm Hg	525	1.0		
	140/90 mm Hg a 159/94 mm Hg	211	1.5	0.9 a 2.3	0.125
	$\geq 160/95$ mm Hg	190	2.8	1.8 a 4.3	$< 0.001$
Colesterol total	$< 5.2$ mmol/l	199	1.0		
	5.2 mmol/l a 6.6 mmol/l	412	1.4	0.8 a 2.5	0.182
	$\geq 6.7$ mmol/l	315	1.8	1.0 a 3.1	0.043

Fuente: véase referencia 8.

Esto posibilita la prescripción del tratamiento correspondiente al real compromiso intracoronario. Debe destacarse en este enlace que 71 (43.3%) de los 164 pacientes eran prácticamente normales desde la perspectiva de la aterosclerosis coronaria.

De todas maneras, las técnicas disponibles en la actualidad, como el ECG de esfuerzo y la tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT) pueden identificar solamente los sujetos con EC avanzada.<sup>25</sup> Sólo mediante un esfuerzo físico altamente vigoroso puede desencadenarse depresión del segmento ST-T en el ECG, con resultados falsos positivos y negativos. Postulamos que la hiperventilación durante las pruebas de ECG produce falsos positivos en los individuos con microcirculación coronaria hiperreactiva, la cual es típica del SX. Hace medio siglo, Lepeschkin y Surawicz recomendaron efectuar una hiperventilación moderada previa a la prueba de ECG para descartar los resultados falsos positivos.<sup>26</sup>

En nuestro estudio, antes de la introducción del MSC era frecuente en muchas ocasiones que los pacientes fallecieran de modo súbito y que el paro cardíaco fuera interpretado como la primera manifestación clínica de una EC previamente silente y no reconocida.<sup>27</sup> La aplicación de una prueba no invasiva permite evitar estos eventos. Creemos además que la disfunción microvascular coronaria representa cierta protección contra la aterosclerosis coronaria, no sólo en esta pequeña cohorte sino en un gran grupo de estos sujetos evaluados mediante MSC en otros estudios.

En el presente ensayo intentamos encontrar una asociación entre los FR y los resultados del MSC. Mediante el modelo de análisis multivariado de los «patrones de MSC de EC grave», sólo se observó una asociación significativa con el hábito de fumar. Los restantes FR clásicos no fueron significativos en un nivel estadístico del 5%. Una de las razones para la falta de significación puede ser el pequeño tamaño de la muestra de estudio, lo que impediría la detección de los efectos de riesgo. Por ejemplo, la presión sistólica puede tener un mayor impacto negativo sobre el MSC que el demostrado en nuestro trabajo.

Planteamos un pequeño comentario relativo al problema con el colesterol en nuestro estudio: la comparación de los datos del presente análisis (Tabla 1) y de los del

estudio a largo plazo (Tabla 2) en los cuales se analizaron los FR asociados con la mortalidad por ECV.<sup>8</sup> No se comprobó significación estadística para los niveles de colesterol entre 5.2 mmol/l y 6.6 mmol/l ( $p = 0.182$ ) en el estudio a largo plazo. El número de observaciones fue bastante elevado, puntualmente de 412, en comparación con los 96 sujetos del estudio sobre MSC. El colesterol fue estadísticamente significativo sólo en niveles  $\geq 6.7$  mmol/l en el estudio de seguimiento ( $p = 0.043$ ). Este valor se encuentra en el límite superior de la significación estadística para un nivel de 5%. Esto demuestra que la significación del colesterol en nuestros estudios es débil. Se trata de un fenómeno de difícil explicación. Especulamos que podría ser causado por el hecho de que todos los sujetos con hipercolesterolemia fueron tratados inicialmente con fibratos y dieta estricta, y luego con estatinas si estaban indicadas. Otro factor pudo estar involucrado, ya que la mayor parte de los pacientes lograron mantener una dieta firme con importante restricción de las grasas de origen animal.

El MSC disminuye los costos de los estudios preventivos a largo plazo en lo que se refiere a la terapia orientada. En nuestro trabajo sobre MSC, el 43.3% presentaban resultados normales sin necesidad de tratamiento. Desafortunadamente, estas determinaciones podían realizarse solamente en los últimos años previos a la finalización del estudio. Es posible obtener información valiosa y más temprana, como la asociación estadística entre los FR y la aparición de EC sin aguardar criterios de valoración rígidos.

Se ha destacado que el MSC mejorado permite identificar las estenosis coronarias  $\geq 50\%$ . Resulta posible probar los efectos de los medicamentos sobre la circulación coronaria, como con las estatinas. En un estudio separado, se controló mediante MSC la influencia de la reversión de la disfunción endotelial secundaria a hipercolesterolemia. Después de 16 meses de tratamiento con 4 clases de estatinas, el promedio del colesterol total disminuyó de 7.7 mmol/l a 6.0 mmol/l ( $p = 0.01$ ), y el potencial eléctrico se incrementó de 276.7  $\mu\text{V}$  a 402.6  $\mu\text{V}$  ( $p < 0.01$ ). No se observaron signos de aterosclerosis coronaria en los participantes.<sup>28</sup> Sobre la base de nuestra extensa experiencia con el MSC, especulamos que esta modalidad no invasiva puede ser útil en los estudios a gran escala de prevención primaria de la EC, o incluso en los servicios de cardiología ambulatoria.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2010  
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

- Oliveira A, Tobias M, Roger E. Prostate innervation and local anesthesia in prostate procedures. Rev Hosp Clín Fac Med S Paulo 57:287-292, 2002.
- Brooks JD. Anatomía del tracto urinario inferior y los genitales masculinos. En: Walls CD editor. Campbell Urología. 8a Ed. Buenos Aires. Panamericana, pp. 43-83, 2004.
- Lue TF, Zeineh SJ, Schmidt RA et al: Neuroanatomy of penile erection: Its relevance to iatrogenic impotence. J Urol 131:273-280, 1992.
- Walsh PC, Donker, PJ: Impotente following radical prostatectomy: Insight into etiology and prevention. J Urol 128:492-497, 1982.
- De Andres J, Valla JC. Anestésicos locales. En: Torres Morera LM. Tratado de anestesia y reanima-

ción, Ed. Aran, Madrid, pp. 967-982, 2001.

- Chander J, Gupta U, Mehra R et al. Safety and efficacy of transurethral resection of the prostate under sedoanalgesia. BJU Int 86:220-222, 2000.
- Irani I, Bon D, Fournier F et al. Patient acceptability of transurethral incision of the prostate under local anaesthesia. Br J Urol 78:904-906, 1996.
- Hugosson J, Bergdahl S, Norlen L. Outpatient transurethral incision of the prostate under local anaesthesia: operative results, patient security and cost effectiveness. Scand J Urol Nephrol 27:381-385, 1993.
- Birch BR, Gellister JS, Parker CJ et al. TURP under sedation and local anesthesia (sedoanalgesia). Experience in 100 patients. Urology 38:113-118, 1991.
- Akalin Z, Mungan NA, Basar H et al. Transurethral

- resection of the prostate and laser prostatectomy under local anesthesia. Eur Urol 33:202-205, 1998.
- Moffat NA. Transurethral prostatic resection under local anesthesia. J Urol 118:607-608, 1977.
- Tabet BG, Levine S. Nerve block in prostate surgery. J Urol 156:1659-1661, 1996.
- Reuter HJ, Jones LW. Physiologic low pressure irrigation for transurethral resection: suprapubic trocar drainage. J Urol 111:210-212, 1974.
- Sánchez JM, Sánchez MA, Regojo O et al. Técnica modificada para la resección transuretral de próstata con drenaje suprapúbico y anestesia local. Actas Urol Esp 27:216-220, 2003.
- Blasco JE, Gonzalez V, Navalón P. Trigonocervicoprostatotomía endoscópica: Nuestra experiencia. Actas Urol Esp 17:315-318, 1993.

Con el fin de iniciar el programa Actualización Científica sin Exclusiones (ACisE) en los países americanos del Pacífico sur, directivos de la Sociedad Iberoamericana de Información Científica y de la Fundación SIIC visitaron durante cuatro meses el noroeste de la Argentina, norte de Chile, Ecuador y Perú. El circuito de trabajo se inició en la ciudad de Buenos Aires el 16 de mayo para concluir el 7 de septiembre de 2009 en la ciudad de San Miguel de Tucumán, donde en un emotivo acto público la Universidad Nacional de Tucumán, presidida por su rector, brindó a los viajeros una calurosa bienvenida. El recorrido por América del Sur comprendió 22 000 kilómetros de toda clase de caminos costeros, montañosos y selváticos.

A través de sus representaciones diplomáticas, las cancillerías de los cuatro países ofrecieron un eficiente respaldo para la presentación del programa ACisE ante las máximas autoridades de los gobiernos nacionales, regionales y provinciales, como también los encuentros con profesionales de la salud visitados durante el itinerario.

## «Ante problemas comunes, no sentimos tener fronteras políticas»

«No political frontiers when dealing with shared problems»

(especial para SIIC © Derechos reservados)

Creada tan sólo hace dos años, la Región de Arica y Parinacota es una de las quince regiones que conforman la geografía chilena. Limita al norte con la República del Perú; al sur, con la Región de Tarapacá; al este, con la República de Bolivia, y al oeste, con el océano Pacífico. La región está compuesta por las provincias de Arica y Parinacota; la capital regional es la ciudad de Arica.

El encuentro personal entre el Dr. Guillermo Cortés Muñoz y nuestro entrevistador, Prof. Rafael Bernal Castro, tuvo lugar en la ciudad de Arica en mayo de 2009.

Entrevista exclusiva a  
Dr. Guillermo Cortés Muñoz  
Jefe del Departamento de Apoyo a la Gestión Regional  
de Arica y Parinacota, Chile

### SIIC: ¿Cuáles son las materias de interés principal para ustedes?

GCM: La creación de la Región de Arica y Parinacota se formalizó administrativamente en marzo de 2007. Pero fue a partir del año pasado que hicimos un diagnóstico de salud pública en el que se recogieron los antecedentes de la región, tanto en el área de salud como medioambiental. Entre esas prioridades nace el interés por el cáncer, por el VIH y el sida; ya estamos trabajando con la Organización Panamericana de la Salud (OPS) por la tuberculosis y también por las enfermedades infecciosas emergentes, que acá están controladas. Entre éstas cabría citar el dengue, que como ustedes saben es más bien de tipo resurgente o reemergente, que desde hace tiempo venimos esperando y para el cual nos estamos preparando como región fronteriza.

### ¿Entonces aquí todavía no tienen dengue?

No, nosotros erradicamos el dengue hace más de diez años. Desde el punto de vista sanitario eso fue un gran logro, y lo que ahora estamos tratando de hacer es que no resurja, principalmente en las áreas más húmedas, que es donde se desarrolla. Por el momento estamos haciendo acopio de toda la información disponible junto con la documentación más reciente de dentro y fuera del país, con el fin de que pueda ser usada para capacitar a los profesionales más jóvenes. Esto ya se hizo hace algún tiempo, pero nuevamente hay que actualizar el material y evitar que se pierda, y lograr que persista en la memoria colectiva de los funcionarios de salud pública.

Tenemos una red nacional muy interesante en el área de emergencias y desastres, impulsada por el Centro de Alerta Temprana de la Oficina Nacional de Emergencia del Ministerio del Interior, que tiene como misión fundamental vigilar permanente y sistemáticamente los distintos escenarios de riesgo en cualquier lugar del país. Como somos un país sísmico y de fuerte actividad volcánica —de hecho, no hace mucho compartimos con ustedes las cenizas de algunos volcanes—, hoy en día tenemos una red

sanitaria en la que volcamos las experiencias documentadas y la información que nos transmite la OPS como organismo centralizador, así como muchas otras publicaciones.

Ahora estamos trabajando también en un diagnóstico en esa área, sobre cuáles son nuestras principales vulnerabilidades y cómo protegernos a través de una estrategia integrada junto con otras regiones y otros países vecinos.

Nosotros no sentimos tener fronteras políticas cuando se trata de abordar problemáticas de salud, ambientales o de emergencia, sino que trabajamos en forma mancomunada, principalmente con Perú y, desde hace cinco años, también con Bolivia. La experiencia y los resultados obtenidos hasta la fecha han sido muy positivos en temas muy específicos, y todo a través del Comité de Frontera Chile-Perú.

Esas son entonces nuestras prioridades, y justamente por ellas hemos lanzado el año pasado este diagnóstico general a partir del cual estamos ahora apuntando hacia lo específico. Para el caso de la tuberculosis, por ejemplo, está claro que tenemos ciertos focos en determinadas zonas regionales; primero pensábamos que nuestros principales problemas estaban asociados a los pueblos del interior y no es así, sino que también tenemos focos localizados en nuestra ciudad, lo cual es muy interesante. De hecho, se van a hacer varias tesis de magíster en el tema de la tuberculosis, enfermedad que además está asociada a cierto tipo de consultorios, dato que estamos identificando gracias al sistema de información geográfica. Así que hay muchas herramientas que estamos utilizando, y quizás una de las principales sea ésta y la de poder publicar a través de los convenios que tenemos con la Universidad de Tarapacá de Arica.

De hecho, como les decía, una de las características de la región es que el 98% de nuestra población se concentra en la ciudad de Arica. El resto está distribuido en la provincia de Parinacota, donde el principal inconveniente es la distancia, debido a la deficiente red de comunicaciones.

Mañana, de hecho, se estarán instalando puntos de Internet y telefónicos en Putre, y posteriormente en Visviri.

Cuando ustedes colocan los puntos de Internet que mencionaba, ¿cuál es el objetivo, que con ellos las comunidades puedan estar en contacto o que puedan ser usados para transmitir documentación e información de orden científico?

El principal objetivo de esta instalación fue primero el de estar integrados. Hemos estado trabajando con diversos sistemas de comunicación, pero ya hoy tenemos un punto intermedio y ahora se van a colocar dos más.

Tenemos un trabajo que se llama Comunas Vulnerables, mediante el cual estamos tratando de diagnosticar el estado de situación de salud de las comunas más expuestas de Chile. Actualmente tenemos dos comunas en nuestra región: General Lagos y Putre, donde estamos desarrollando un proceso participativo tendiente a la identificación y el análisis de barreras de acceso de la población a la incorporación en los sistemas de salud y de protección social.

En Chile, nuestro Sistema de Protección Social de la Infancia se llama «Chile crece contigo», y tiene como desafío proveer al niño, desde su nacimiento y primera infancia hasta que llega a su edad adulta, la protección social integral del Estado. No todas las regiones chilenas disponen de libre acceso a este sistema, por una cuestión de comunicación; por eso estamos dictaminando cuáles son esas brechas que interrumpen el acceso y las estamos angostando para que de esa manera se conviertan en pequeñas vallas y para que así podamos brindarles con toda garantía este programa estatal de protección social y darles cobertura médica.

***En este caso, lo que estaba mencionando está dirigido a la población general pero, ¿qué hay de los profesionales? Ese nodo que van a instalar en Putre, no está dirigido a la población sino que está puesto al servicio de los profesionales que están trabajando allí.***

Estaría dirigido a los profesionales y personas de la Comuna que están trabajando en salud. Hemos contratado personas de la comunidad para que trabajen como monitores y que a su vez hagan las veces de transmisores.

***Es decir, como líderes de la comunidad.***

Exacto, para que puedan ser los portadores de la información, hacer entrega de ella y con ello retroalimentar el sistema para que también ellos puedan acceder, todo en el marco de un programa que se llama «Plan de 90 días», que determina que el Estado de Chile se haga cargo en 90 días de las principales necesidades de la población tanto rural como urbana.

Hay cerca de 92 comunas vulnerables nacionales participando en el programa, de las cuales dos pertenecen a nuestra región. Si bien es cierto que el impacto del plan aún no es alto en relación con el número de habitantes de esas comunas, que no son más de 1 200, esa todavía no es la prioridad. De momento, lo prioritario es ir confiándole al acceso a estos sistemas de protección un cariz de equidad para todos los chilenos.

Desde el punto de vista del nodo, este enclave les servirá a ellos para acceder a la información a través de los monitores y, por otra parte, a los médicos que trabajan allí, tan sólo dos por el momento, y que cubren un área bastante extensa. Además tenemos la «Ronda Médica», una distribución de varios profesionales hacia estas comunas, que existe desde hace mucho tiempo y que se ha visto complementada ahora con este trabajo en el que interviene directamente la Secretaría Regional del Ministerio de Salud. Se evalúan y se tienen en cuenta todos los aspectos que los profesionales médicos prioricen, para que así el Estado tome las medidas oportunas, por ejemplo, si hacen falta médicos especializados en una disciplina concreta.

Hace poco hicimos un operativo oftalmológico que atendió casi el 95% de las necesidades del momento, lo cual

no sólo es un éxito sino que demuestra que no es imposible vencer las brechas de la incomunicación y de la inaccessibilidad que estas regiones del norte tienen en particular. Esa es la idea que tenemos como región acerca de cómo transmitirles a estas comunas vulnerables este tipo de información. Si bien es cierto que nuestra región está vinculada con otros territorios fronterizos, estamos muy alejados de la información que se genera en los núcleos urbanos.

Estamos haciendo los esfuerzos necesarios para coordinar tanto la formación de nuestros profesionales como también los convenios con las universidades locales para poder integrar nuestras necesidades como región, desde el punto de vista de la salud pública para dirigirla hacia los que hacen investigación acá y potenciarla con la universidad. Por lo tanto, un buen nexo es incentivar nuestras relaciones con la universidad, para que nuestros problemas de salud puedan ser contemplados por ella.

El año pasado firmamos un convenio en el que se prioriza la formación de nuestros profesionales y el traslado de nuestras necesidades para que se diseñen líneas de trabajo específicas áreas especializadas en salud.

***La Universidad de Tarapacá tiene la carrera de Ciencias de la Salud, ¿incluye Medicina?***

No, la Universidad de Tarapacá tiene en la actualidad, en el campo de la salud, carreras técnicas en medicina clínica y biomedicina, y ahora se ha incluido un magíster en Salud Pública. Para este año o el próximo está previsto que se imparta un posgrado. Ahora tiene el magíster de Salud Pública con mención en Epidemiología.

***Tomemos como paradigma la oferta académica de esta universidad, ¿nota que en general, no solamente en su región, haya una disociación entre las necesidades sanitarias de la zona y los cursos académicos que se imparten en las universidades?***

Sí, efectivamente. Una de las principales razones por las que esta alianza nació fue precisamente para que la universidad tuviera conocimiento de nuestro diagnóstico, dado que sus áreas de estudio no estaban en consonancia con la realidad local. Si bien es cierto que la universidad dispone de mucha información, no cumple todavía con nuestros objetivos sanitarios.

Cabe destacar nuestra contribución para registrar el estado de situación pública de la región desde el punto de vista sanitario, y transferir este conocimiento a las universidades para que desde la institución académica nuestras necesidades sean llevadas a la investigación. Es en este contexto donde nace el convenio con la Universidad de Tarapacá para que, por una parte, estas necesidades sean postuladas a proyectos concursables de investigación, y por otra, para que los académicos formen a nuestros profesionales de salud pública con el objetivo de que puedan adquirir otro tipo de conocimiento y se validen y actualicen en la disciplina que lleven ejerciendo durante mucho tiempo. Con este proyecto lo que justamente se pretende es acabar con esa disociación manifiesta.

***En relación con los problemas oncológicos de la zona, ¿podría esbozar la razón por la que están determinados? ¿Cuál es el factor que influye para que sea la oncología una materia para ustedes estratégica?***

Primero la información se extrae de una base de datos nacional llamada Dirección de Estadísticas e Información de Salud (DEIS). Al analizar los datos de la DEIS se puede constatar que el 1% de los principales problemas a nivel nacional son de tipo cardiovascular; sin embargo, en nuestra región, las afecciones oncológicas representan el 1.5%. Nosotros, como región, tenemos varias líneas de trabajo en conjunto con algunas universidades.



***Para aclarar el punto anterior, ¿quiere decir que ese 1.5% se encuentra por encima del factor cardiovascular?***

Correcto. Si por ejemplo la tasa cardiovascular, por dar una cifra, es de 16% o 17%, las enfermedades oncológicas están en el 18%. Este dato nos impulsa por un lado a buscar los factores que están interviniendo para que nuestra gente se enferme, y por otro, a registrar cuáles son estadísticamente las tipologías más comunes: cáncer de mama, de vejiga, de piel, etc. Hoy contamos con el diagnóstico general; ahora lo que corresponde es ir separando nuestras áreas. Por lo tanto, por el momento no podría dar respuesta a esta cuestión particular, aunque sí puedo citarles los hábitos que comúnmente se engloban dentro de los factores de riesgo que precipitan la aparición de este tipo de enfermedades: malos hábitos de vida y determinadas características medioambientales. Arica no está exenta de problemas de esta índole, fundamentadamente por el tipo de comercio que se ejerce acá y por el convenio con Bolivia, que desde hace cientos de años traslada polimetales que llegan a nuestras zonas. La consecuencia inmediata y cotidiana de esta actividad comercial es que hoy nuestra agua no sólo está calificada como agua dura, sino que además presenta altos contenidos de boro y arsénico.

***Para esta problemática con Bolivia, ¿han encontrado en los últimos años posibles soluciones?***

La cuestión biferontera es muy compleja porque la salud debería primar, pero también hay implicados intereses políticos. Y tampoco se pueden obviar los tratados internacionales, que muchas veces se convierten en la prioridad de nuestros gobiernos, por delante de la salud pública. Lo que tratamos de hacer es salvaguardar la salud sin pasar por encima de estos convenios, como por ejemplo el del traslado de polimetales, que es altamente nocivo para la población. Ante este problema hemos fabricado galpones herméticos, hemos suscrito paralelamente otros tipos de convenios. Sin embargo, creemos que todavía falta mucho para erradicar por completo este problema.

***¿Por qué medio de transporte se trasladan estos metales y cuál es el metal que prevalece?***

Antiguamente, el traslado de metales se hacía por el tren que cubría la ruta Arica-La Paz, y hoy se hace principalmen-

te por carretera y llega todo a puerto. Allí se embarca la carga y se lleva a destino. El metal que hoy prevalece es el plomo.

Y ahí es donde tenemos un problema sanitario grave en el que ya hemos comenzado a intervenir. Para ello se están creando políticas regionales que se encarguen específicamente del asunto con responsabilidad.

***¿Y a la inversa? ¿De Chile hacia allí no se exporta nada que pueda traer consecuencias sanitarias? ¿Cómo es la relación entre Perú y Chile?***

No, no se dan casos similares al de Bolivia. Y con Perú se podría decir que tenemos una relación sana desde el punto de vista sanitario. No hay traslado de materiales nocivos para la salud, aunque eso no ha impedido que a modo de prevención hayamos realizado estudios del agua en el norte de Chile, constatando altas concentraciones de minerales; el arsénico, por ejemplo, es propio de la zona y viene dado por la formación geológica de nuestro suelo. También está presente el cadmio, de modo que a la hora de iniciar alguna actividad productiva, como la del cultivo de recursos en el fondo marino, hay que tener muy en cuenta la composición de las aguas para que en el caso de que estos recursos sean exportados presenten niveles que cumplan con la normativa vigente.

***Con respecto al VIH, la incidencia en la población de la región es grande en relación con el resto del país.***

Exacto. Déjenme mostrarles este libro: «VIH y sida, sexualidad y género. Arica». Este es un trabajo que hicimos el año pasado y que es parte de la línea de investigación que hoy continúa y que se centra principalmente en la cuestión del género y de las minorías sexuales. En el libro aparecen destacados los profesionales que han participado del proyecto. En la actualidad seguimos trabajando, y además, en colaboración con Perú.

Con respecto al Programa que ustedes presentan, creo que es el momento ideal para empezar esta amistad en investigaciones y compartirlas, así que estamos muy dispuestos a colaborar y a distribuir los elementos que puedan proporcionar.


Resúmenes de artículos originales recientemente aprobados que, por razones de espacio, no pudieron publicarse en la presente edición. Las versiones completas de los trabajos de Papelnet SIIC pueden consultarse libremente, hasta el 30 de junio de 2010, 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.

## Los programas educativos para diabéticos también son útiles en zonas rurales

Antonio Hernández Torres, Columnista Experto de SIIC

Institución: Subdirección de Salud Pública de Teruel, Teruel, España

Estudio de intervención longitudinal de las personas (n = 32) que asistieron al programa de educación grupal a pacientes con diabetes tipo 2 realizado en el Centro de Salud de Cella y de Albarracín (Teruel) entre enero de 2004 y diciembre de 2006. Los objetivos son evaluar la eficacia del programa de educación para la salud en pacientes diabéticos de zonas rurales. Las variables estudiadas fueron: edad, sexo, nivel glucémico, nivel de estudios, índice de masa corporal (IMC), satisfacción personal, modificación de hábitos y adquisición de conocimientos sobre la diabetes. La evaluación se llevó a cabo mediante la revisión de los cuestionarios que cumplimentaron los asistentes al programa y el análisis estadístico de los demás parámetros mencionados. Los asistentes fueron mujeres en un 56%, la edad media de los participantes fue de 72.09 años y el nivel de instrucción es bajo. El IMC antes del programa era de 31.2% de media, y después, de 30.8%. La glucemia capilar basal, antes del programa era de 156.18 mg/dl (media), y después, de 145.34 mg/dl. Al 96% de los asistentes les pareció bastante interesante o muy interesante el programa, el 98% manifestó haber aprendido algo o mucho y se confirmó la adquisición de hábitos de vida saludables en un 68%. Podemos decir que los programas de educación para la salud para personas diabéticas son eficaces desde el punto de vista de aumento de conocimientos, satisfacción personal y modificación de hábitos de vida.

 **Artículo completo:** [www.siic.info/saludiciencia/174/381.htm](http://www.siic.info/saludiciencia/174/381.htm)  
Extensión aproximada: 4 páginas




## Un sistema cerebral distribuido para la toma de decisiones

José M. Martínez Selva, Columnista Experto de SIIC

Institución: Universidad de Murcia, Murcia, España

Se revisa la investigación reciente sobre los mecanismos cerebrales de la toma de decisiones a partir de los trabajos que emplean la *Iowa Gambling Task* y tareas relacionadas, llevada a cabo en pacientes con lesión cerebral y en controles normales mediante neuroimágenes funcionales. Estos estudios muestran que la corteza prefrontal ventromedial y su sector orbital, especialmente en el hemisferio derecho, participan de forma crucial en la toma de decisiones. Sin embargo, las lesiones en la corteza prefrontal dorsolateral y en otras regiones cerebrales también la perjudican. Así, otras estructuras que desempeñan un papel relevante son la corteza cingulada anterior, relacionada con la anticipación y selección de la conducta a realizar; la corteza insular, asociada a la asignación de valor afectivo a las señales somáticas que forman parte de la anticipación de las consecuencias afectivas de las decisiones; la amígdala, que interviene en un sistema de alerta ante estímulos significativos, particularmente de carga afectiva negativa, y el estriado ventral, cuando se espera un estímulo reforzante. Así pues, puede hablarse de un sistema cerebral distribuido que interviene de forma dinámica en los procesos de toma de decisiones.

 **Artículo completo:** [www.siic.info/saludiciencia/174/382.htm](http://www.siic.info/saludiciencia/174/382.htm)  
Extensión aproximada: 7 páginas


## Apresentação clínica e prognóstico dos pacientes com hematoma subdural crônico



Carlos Umberto Pereira, Columnista Experto de SIIC

Institución: Universidade Federal de Sergipe, Aracaju, Brasil

**Objetivo:** Estudiar (*Estudiar*) pacientes com hematoma subdural crônico. **Pacientes e métodos:** Foram analisados, retrospectivamente, 60 pacientes com hematoma subdural crônico entre janeiro (*enero*) de 2002 e junho de 2008, em relação às características demográficas, quadro clínico, tratamento, complicações e prognóstico. **Resultados:** A idade variou entre 38 e 82 anos (média 58 anos). Houve (*Hubo*) predomínio do sexo masculino (2.53:1). Em 49 casos foi unilateral e em 11, bilateral. **Fatores (Factores) predisponentes:** traumatismo craniano (30), alcoolismo crônico (14), uso de anticoagulante oral (6), outras causas (6) e desconhecido (4). **Apresentações clínicas foram:** acidente vascular cerebral (16), hipertensão intracraniana (12), distúrbios psiquiátricos (11), síndrome piramidal (8), crises convulsivas (8), sintoma extrapiramidal (4) e hemorragia subaracnóidea (2). Os casos de alcoolismo crônico associados à apresentação psiquiátrica tiveram (*tuvieron*) péssimo prognóstico, seguidos dos casos de uso de anticoagulantes orais (*orales*) associados a hipertensão intracraniana. Os resultados foram ótimos (*óptimos*) em casos de hematoma subdural crônico associados a hipertensão intracraniana e nos casos com clínica piramidal e extrapiramidal. Cinco pacientes foram a óbito, dois por intercorrências (*complicaciones*) cirúrgicas, dois por doenças (*enfermedades*) sistêmicas e um por infecção hospitalar. **Conclusão:** O hematoma subdural crônico manifesta-se por formas clínicas variadas e seu prognóstico está relacionado à causa, apresentação clínica e tratamento.

 **Artículo completo:** [www.siic.info/saludiciencia/174/383.htm](http://www.siic.info/saludiciencia/174/383.htm)  
Extensión aproximada: 9 páginas

## Analizan la calidad de vida de los padres de enfermos con síndrome de Wolfram



Gema Estaban Bueno, Columnista Experta de SIIC

Institución: Servicio Andaluz de Salud, Fuengirola, España

**Objetivo:** Conocer factores relevantes que inciden en la calidad de vida de los padres de personas afectadas por esta enfermedad. **Diseño:** Estudio analítico de casos y controles. **Emplazamiento:** Domicilio familiar de los afectados. **Población y muestra:** Familiares de aquejados por el síndrome de Wolfram en España. Se tomó contacto con pacientes diagnosticados en hospitales y sus familiares a través de esos mismos centros. Con la creación de la Asociación Española del Síndrome de Wolfram, en 1999, se conocieron nuevos pacientes y sus familias. La muestra procede de estas fuentes y está integrada por 17 familias (23 personas afectadas). **Intervenciones:** Se aplicó el Cuestionario de Calidad de Vida a los pacientes y sus familiares; una entrevista estructurada a los padres para conocer las reacciones manifestadas al saber que su hijo padecía una enfermedad crónica degenerativa. Se analizó el impacto económico, social y de pareja en la vida diaria; igualmente se atendieron las conductas de afrontamiento y los logros alcanzados en esta línea. **Resultados:** Las variables generales tomadas en conjunto no muestran diferencias significativas entre el grupo de pacientes y el de control. Tras un análisis más detallado de los ítem que

componen el cuestionario CCV se desprende que las actividades sociales de los familiares se ven mermadas, los padres requieren mayor apoyo psicológico y necesitan un mínimo de dos años de adaptación a estas nuevas circunstancias. **Conclusiones:** La calidad de vida de los familiares cuidadores de estos enfermos se ve afectada en algunos aspectos, se encontraron diferencias con relación al grupo control. Estas diferencias no alcanzan significación estadística pero resultan relevantes con vistas a la intervención clínica con estos pacientes y sus familiares.

 **Artículo completo:** [www.siic.info/saludiciencia/174/384.htm](http://www.siic.info/saludiciencia/174/384.htm)  
**Extensión aproximada:** 5 páginas



### Las cardiopatías congénitas asociadas a ductus persistente pueden tratarse con stent

**Martha Alicia Hernández-González**, Columnista Experto de SIIC  
**Institución:** Instituto Mexicano del Seguro Social,

El tratamiento quirúrgico e intervencionista de las cardiopatías congénitas se ha desarrollado a pasos agigantados en las últimas décadas. En la actualidad se realizan procedimientos híbridos que modifican la historia natural de la enfermedad, sobre todo cuando se trata de cardiopatías asociadas al ductus persistente, ya que permiten incrementar la supervivencia de estos pacientes con mínimas complicaciones. Presentamos una revisión actualizada de la literatura mundial con respecto al empleo del stent y la dilatación con balón en cardiopatías congénitas graves y comunicamos también nuestra experiencia en tres casos.

 **Artículo completo:** [www.siic.info/saludiciencia/174/385.htm](http://www.siic.info/saludiciencia/174/385.htm)  
**Extensión aproximada:** 5 páginas

### Papel de los receptores de kainato en la depresión de la transmisión sináptica glutamatérgica en la sinapsis fibra musgosa-CA3 de hipocampo



**Antonio Rodríguez Moreno**, Columnista Experto de SIIC  
**Institución:** Universidad Pablo de Olavide, Sevilla, España

Los receptores de glutamato de tipo kainato (KAR) participan postsinápticamente en la neurotransmisión y presinápticamente en la modulación de la liberación de neurotransmisor. Se ha determinado el papel de los KAR en la modulación de la liberación de neurotransmisor, así como los mecanismos mediante los cuales los KAR inducen una disminución de la liberación de glutamato y si tal efecto tiene un papel en la depresión de larga duración. Para ello se registraron corrientes postsinápticas excitadoras provocadas, empleando la técnica de *patch clamp* en su configuración de célula completa y potenciales de campo, en rodajas de hipocampo de ratón. La activación de los KAR presinápticos en la sinapsis fibra musgosa-CA3 (MF-CA3) de hipocampo, produce una inhibición de la liberación de glutamato mediada por una proteína Gi/o sensible a la toxina pertúsica e implica la participación de la vía AC/cAMP/PKA; además, esta depresión converge con la mediada por la activación de receptores metabotrópicos de glutamato del Grupo II en la misma sinapsis y con la depresión de larga duración inducida por un protocolo de estimulación de baja frecuencia en la misma sinapsis, lo que sugiere que los receptores de kainato podrían tener algún papel en este tipo de plasticidad.

 **Artículo completo:** [www.siic.info/saludiciencia/174/386.htm](http://www.siic.info/saludiciencia/174/386.htm)  
**Extensión aproximada:** 4 páginas

### Describen la experiencia cubana en el uso racional de medicamentos en pediatría



**Imti Choonara**, Columnista Experto de SIIC  
**Institución:** Derbyshire Children's Hospital, Derby, Reino Unido

La legislación europea y norteamericana debería mejorar la información sobre la que se basa la medicina para realizar prescripciones a los niños. La utilización de fármacos en relación con esos datos se denomina uso racional de medicamentos. En muchos hospitales se establecieron Comités Fármaco-Terapéuticos para intentar mejorar la utilización de medicamentos. Se ilustra la tarea de un Comité Fármaco-Terapéutico en un hospital pediátrico de Camagüey, Cuba, para destacar lo que es posible lograr. El uso inapropiado de antibióticos es uno de los mayores problemas, tanto en el hospital como en la población. El control de la utilización de antibióticos junto con la creación de protocolos y la educación puede resultar en una terapia con antibióticos más racional. Los antibióticos son sólo un ejemplo de un grupo de medicamentos cuya prescripción puede mejorarse. Los Comités Fármaco-Terapéuticos pueden desempeñar un papel fundamental para asegurar que los niños reciban medicamentos de forma segura en las condiciones apropiadas.

 **Artículo completo:** [www.siic.info/saludiciencia/174/387.htm](http://www.siic.info/saludiciencia/174/387.htm)  
**Extensión aproximada:** 4 páginas

### Tuberculosis e infección por VIH: la epidemia continúa



**Humberto A. Metta**, Columnista Experto de SIIC  
**Institución:** Hospital de Enfermedades Infecciosas "Francisco J. Muñiz", Buenos Aires, Argentina

La tuberculosis (TBC) constituye en la actualidad una de las coinfecciones reemergentes en pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), condicionada, entre otras razones, por la falta de un desarrollo socioeconómico equitativo a nivel mundial. La pandemia de la infección por el VIH y el sida en los comienzos de la década de 1980 amplificó la incidencia de la enfermedad bacilar. El número de personas infectadas por VIH a nivel mundial continúa en ascenso debido al incremento poblacional en los países en desarrollo y subdesarrollados. *Mycobacterium tuberculosis* y el VIH interactúan de forma tal que cada uno potencia la acción patógena del otro. El grado de deterioro inmunitario del paciente coinfectado condiciona la expresión clínica de la TBC en pacientes VIH positivos, en los que se observa un incremento de las formas extrapulmonares graves de la enfermedad bacilar. El incremento de cepas de *M. tuberculosis* resistentes y multirresistentes y la aparición de cepas extensamente multirresistentes conlleva un grave riesgo en la salud pública mundial y en el nivel clínico asistencial. A partir de la década de 1990 se detectaron brotes de TB resistente y multirresistente en muchos países, entre los que se cuenta la República Argentina.

 **Artículo completo:** [www.siic.info/saludiciencia/174/388.htm](http://www.siic.info/saludiciencia/174/388.htm)  
**Extensión aproximada:** 7 páginas

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

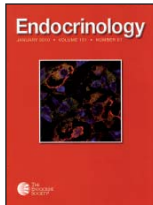
La producción científica de origen iberoamericano publicada en revistas de lengua inglesa alcanza una limitada distribución entre los profesionales de América latina, España y Portugal. Por esta causa, la sección Crónicas de autores ofrece un puente de comunicación entre autores y lectores del mismo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

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

## La exposición neonatal a xenoestrógenos altera la respuesta del útero relacionada con la implantación

Enrique Hugo Luque

Laboratorio de Endocrinología y Tumores Hormonodependientes, Facultad de Bioquímica, Universidad Nacional del Litoral, Santa Fe, Argentina



Luque describe su artículo editado en *Endocrinology* 149(11):5848-5860, Nov 2008. La colección en papel de *Endocrinology* ingresó en la Biblioteca Biomédica SIIC en 2004. Indizada en Biosis, Current Contents, Index Medicus, Elsevier Biobase/Current Awareness in Biological Sciences, National Biological Service, Embase/Excerpta Medica y SIIC Data Bases.



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

Santa Fe, Argentina (especial para SIIC)

La hipótesis del desarrollo programado sugiere que la presencia de un estímulo aberrante durante períodos críticos del desarrollo puede reprogramar permanentemente las respuestas fisiológicas normales y generar consecuencias adversas en la vida adulta. En el presente trabajo demostramos que la exposición al bisfenol A (BPA) o al dietilstilbestrol (DES) durante el desarrollo neonatal reprograma la respuesta normal del útero a los esteroides ováricos desregulando la proliferación de las células del estroma.

La exposición a dosis "ambientalmente relevantes" de xenoestrógenos durante períodos tempranos del desarrollo altera la expresión de genes *homeobox* en el útero de la rata. En particular, observamos una expresión alterada de *Hoxa10* manifestada por falta de respuesta de este gen al estímulo de los esteroides ováricos, efecto que se mantiene en hembras adultas. En hembras adultas no sólo la expresión de *Hoxa10* está alterada sino que también los eventos que este gen controla en el útero, como la proliferación de las células del estroma. Demostramos una estrecha correlación entre la expresión alterada de *Hoxa10* y fallas en la proliferación de las células del estroma uterino. Además, observamos una sobreexpresión de SMRT (corepresor de receptores nucleares que media el silenciamiento del receptor de ácido retinoico y del receptor de hormona tiroidea) en las mismas células del estroma uterino que presentan la menor expresión de *Hoxa10*, sugiriendo que la exposición neonatal a xenoestrógenos altera la maquinaria transcripcional de genes dependientes de esteroides.

Es importante destacar que las alteraciones descritas en este trabajo podrían asociarse a cambios en la receptividad y en la decidualización del útero en respuesta al estímulo del embrión. El incremento del número de mujeres con problemas de subfertilidad podría ser el resultado de las altas concentraciones de BPA descritas en humanos.

El BPA es un compuesto químico usado en la producción de policarbonatos, metacrilatos y resinas epoxi, todos componentes de amplio uso en la industria. Se ha encontrado BPA contaminando el medio ambiente, en comidas y bebidas contenidas en envases plásticos y en latas de conserva, en leches de mamaderas de plástico, y en saliva de pacientes con sellantes de uso odontológico. El BPA es un perturbador endocrino con actividad estrogénica *in vitro* e *in vivo* siendo clasificado como un xenoestrógeno. Recientemente, se ha detectado BPA en el suero de fetos humanos, en el fluido amniótico y en la orina del 92% de las personas estudiadas. Resultados previos, varios obtenidos por nuestro grupo, han demostrado que el tratamiento perinatal con BPA provoca alteraciones morfofisiológicas en órganos dependientes de hormonas como la mama, próstata, ovario, hipófisis e hipotálamo.

En el presente estudio probamos el efecto de dos dosis de BPA, una que es idéntica a la dosis de referencia (0.05 mg/kg/día) de la EPA (Environmental Protection Agency, EE.UU.), y la otra, 400 veces más alta (20 mg/kg/día) aunque es 2.5 veces menor que la dosis considerada como

poseedora del menor efecto adverso. Una baja dosis de 0.2 µg/kg/día de DES, estrógeno sintético clásico, fue usada como control de la perturbación endocrina.

Los genes morforeguladores de la familia de los Hox regulan el desarrollo uterino durante el período embrionario (diferenciación organogénica) y en la hembra adulta están asociados con los procesos de control hormonal del útero (diferenciación funcional). Dos miembros de la familia de los Hox, el *Hoxa10* y *Hoxa11*, están relacionados con la fertilidad femenina. El *Hoxa10* es un importante regulador de los eventos asociados con la implantación, tales como la proliferación de las células del estroma uterino y la inmunosupresión local. El *Hoxa10* se expresa en células diferenciadas y en proliferación del estroma del útero durante la implantación y la progesterona (P) induce la expresión del *Hoxa10*. La exposición neonatal a perturbadores endocrinos puede afectar la señalización de los eventos controlados por los genes Hox, alterando el mandato del desarrollo con consecuencias importantes en la vida adulta.

Poco se conoce de los efectos de la exposición neonatal a BPA sobre el programa que controla el desarrollo del útero de la rata. En el presente trabajo se investigó si la exposición neonatal temprana a BPA o DES altera la expresión uterina del ARNm de *Hoxa10* y *Hoxa11* en dos momentos luego del tratamiento: al poco tiempo de finalizada la exposición a xenoestrógenos y en la vida adulta, cuando la exposición había finalizado mucho tiempo atrás. También investigamos si la exposición neonatal a xenoestrógenos afecta la respuesta uterina al estímulo hormonal. Para esto último usamos un modelo de rata ovariectomizada (OVX) con tratamiento exógeno de esteroides ováricos. En ratas adultas OVX el tratamiento con P y estrógenos (E), induce una respuesta proliferativa en el estroma subepitelial que simula los cambios observados en el período periimplantatorio. En este período, la P y los E, actuando a través de sus receptores nucleares, activan la transcripción y traslación de genes asociados con la receptividad del útero y la decidualización, tales como *Hoxa10* y *Hoxa11*.

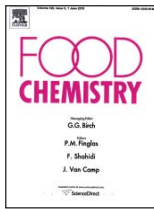
Ratas hembra recién nacidas recibieron vehículo (aceite de maíz), 0.05 mg/kg/día de BPA, 20 mg/kg/día de BPA, o DES (0.2 µg/kg/día) en los días posnatales 1, 3, 5 y 7. En el día posnatal 8, ensayos de PCR en tiempo real mostraron una disminución en la expresión uterina de *Hoxa10* y *Hoxa11* en todos los grupos de animales tratados con xenoestrógenos. Para estudiar el efecto a largo plazo de la exposición neonatal a xenoestrógenos usamos el modelo de rata adulta OVX tratada con hormonas de reemplazo (E+P). El estroma subepitelial en los animales tratados con BPA o DES presentó una baja respuesta proliferativa como resultado del tratamiento con E+P asociado con un silenciamiento del *Hoxa10* pero sin presentar cambios en el patrón de metilación en el promotor de *Hoxa10*. En los animales expuestos a BPA se observó que el silenciamiento en el *Hoxa10* estuvo acompañado de un incremento en la expresión del SMRT en el estroma uterino. También se demostró por medio de inmunofluorescencia una coexpresión de los receptores de hormonas esteroideas, *Hoxa10* y SMRT en las células de estroma subepitelial. Esto último permite suponer que estas tres moléculas podrían estar interactuando entre sí.

En resumen, sugerimos que la alteración de la expresión de *Hoxa10* y *Hoxa11* debido a la exposición neonatal a xenoestrógenos sería responsable de reprogramar la respuesta normal de las células del estroma uterino al estímulo de E y P durante la vida adulta. No sólo la transcripción del *Hoxa10* se afectó sino también algunos eventos de la función uterina controlados por este gen. La estrecha asociación entre falla en la expresión de *Hoxa10* y de la proliferación de las células del estroma uterino, descritas en este trabajo, podrían afectar la implantación de los embriones.

## Saludable presencia de ácidos triterpénicos en aceitunas de mesa

Manuel Brenes

Instituto de la Grasa (CSIC), Sevilla, España



Brenes describe su artículo editado en *Food Chemistry* 118(3):670-674, Feb 2010. La colección en papel de *Food Chemistry* ingresó en la Biblioteca Biomédica SIIC en 2003. Indizada en Biosis, CAB Abstracts, Chemical Abstracts, Chemical Engineering Biotechnology Abstracts, Current Contents, Embase, Food Science and Technology Abstracts, Nutrition Abstracts, Publications in Food Microbiology, Scisearch, Science Citation Index y *SIIC Data Bases*.



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

Sevilla, España (especial para SIIC)

Los ácidos triterpénicos se encuentran presentes en gran número de plantas y frutos, y sus extractos vegetales se han empleado a lo largo de los siglos como medicamentos, en especial para el tratamiento de enfermedades inflamatorias, hepáticas y diabetes. Sin embargo, han sido los estudios *in vitro* e *in vivo* sobre su actividad anticancerígena los que han atraído la atención de la comunidad científica en los últimos años.

Las industrias farmacéuticas y de cosmética son las más interesadas en estas sustancias, en particular en extractos de plantas ricos en dichos ácidos, como el muérdago, olivo, etc. También, despiertan un gran interés en alimentación, bien por su presencia en determinados alimentos o por la posibilidad de emplearlos como ingredientes funcionales. Hay que indicar, no obstante, que son muy pocos los trabajos científicos en los que se estudia el contenido de estos ácidos triterpénicos en los alimentos. Además, son sustancias que se suelen acumular preferentemente en la piel de los frutos (manzana, uva, aceitunas, etc.) y presentan marcado carácter lipofílico, por lo que no se encuentran de forma significativa en zumos, vinos o cualquier otro alimento acuoso.

Por el contrario, estos ácidos triterpénicos se solubilizan en alimentos de naturaleza lipídica, como por ejemplo en el aceite de oliva virgen y en particular en el aceite de orujo crudo de oliva; aunque este último producto al tener que refinarse antes de su destino final, pierde durante el proceso la mayor parte.

Los principales ácidos triterpénicos son el oleanólico, ursólico, betulínico y maslínico. Estos se pueden encontrar en la Naturaleza, bien libres o combinados con otras sustancias como azúcares.

El objetivo de este trabajo de investigación fue conocer en profundidad el contenido de ácidos triterpénicos en las aceitunas de mesa: frutos antes de procesar, producto final, pérdidas, etc.

Uno de los resultados destacables del trabajo fue precisamente la identificación de los ácidos maslínico y oleanólico como los mayoritarios en las aceitunas de mesa, ambos con reconocida actividad antitumoral. Estos ácidos se detectaron en todos los frutos frescos de 17 variedades de aceitunas de mesa, aunque con diferencias significativas entre ellas. No obstante, hay que indicar que el contenido de estos ácidos en todos los frutos frescos fue elevado y osciló entre 1 500-3 000 mg/kg pulpa.

Otro de los datos destacables del trabajo fue comprobar que los tratamientos alcalinos a los que se someten las aceitunas para eliminar su amargor produce además la eliminación de estos ácidos triterpénicos debido a su solubilización en ambientes alcalinos. Tanto el ácido maslínico como el oleanólico se disuelven en las aguas alcalinas de tratamiento y, en menor medida, en las aguas de lavado empleadas para la elaboración tanto de aceitunas verdes estilo español como negras al estilo californiano, las cuales son las dos formas mayoritarias de elaboración de aceitunas de mesa.

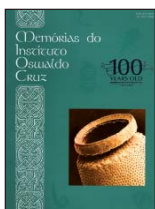
Aun así, los niveles encontrados de estos ácidos triterpénicos en el producto final fue muy superior a los del aceite de oliva virgen. Por supuesto, el método de elaboración de las aceitunas y la variedad tienen una gran importancia en el contenido final de ácidos triterpénicos. En general, se podrían clasificar las aceitunas de mesa en dos grandes grupos: aquellas que se someten a un tratamiento alcalino (verdes estilo español y negras al estilo californiano) y las que no (verdes o negras naturales). Las primeras suelen tener un contenido en ácidos triterpénicos alrededor de 700 mg/kg pulpa, mientras que en las segundas suele ser el doble. Es de destacar que son valores muy superiores a los 10-120 mg/kg presentes en el aceite de oliva virgen. De hecho, un consumo diario de entre 15-30 g de aceitunas puede aportar a la dieta alrededor de 10-40 mg de ácidos triterpénicos.

La conclusión más importante del trabajo es que el contenido en ácidos triterpénicos de las aceitunas de mesa (maslínico y oleanólico), independientemente de la forma de elaboración, es mucho mayor que la encontrada en el aceite de oliva virgen y en otros alimentos. Por ello, es necesario comenzar a reivindicar a las aceitunas de mesa como una fuente importante en estos ácidos triterpénicos con destacable actividad antitumoral y, por tanto, las aceitunas de mesa como un alimento fundamental de la dieta mediterránea y de las propiedades beneficiosas que para la salud puede tener su consumo.

## Detección temprana de la lepra mediante el seguimiento de los convivientes

Nora Cardona Castro

Instituto Colombiano de Medicina Tropical, Universidad CES, Medellín, Colombia



Cardona Castro describe su artículo editado en *Memorias do Instituto Oswaldo Cruz* 104(6):935-936, Sep 2009. La colección en papel de *Memorias do Instituto Oswaldo Cruz* ingresó en la Biblioteca Biomédica SIIC en 2003. Indizada en Index Medicus/Medline, Biosis, Embase, Elsevier Biobase, Elsevier GeoAbstracts, Nutrition Abstracts and Reviews, Chemical Abstracts Service y *SIIC Data Bases*.



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

Medellín, Colombia (especial para SIIC)

La lepra es una enfermedad infecciosa, granulomatosa, crónica producida por *Mycobacterium leprae*. La enfermedad afecta principalmente la piel y los nervios periféricos. La teoría más aceptada es que la transmisión se produce por el contacto entre los casos de lepra y las personas sanas, por lo tanto hay un alto riesgo de contraer la enfermedad cuando se vive en áreas endémicas y se está en continua exposición a contactos familiares enfermos.

La OMS tenía como objetivo la eliminación de la lepra para el año 2005, meta propuesta y no alcanzada para el 2000. Opiniones de expertos acerca de esta meta no alcanzada en 2005 están fundamentadas en datos de la incidencia anual de la lepra, que continúa siendo alta en 6 países del mundo (4.19/100 000); al poco conocimiento acerca de la fuente de infección, el reservorio, el modo de transmisión y al poco impacto que la poliquimioterapia (PQT) ha tenido en el control de la enfermedad, además de las

causas que en el hospedero definen la inmunidad o la enfermedad. La prevalencia de la lepra en Colombia en 1985 era de 5.5/10 000 ahora es de 0.3/10 000. Sin embargo, la reducción de la lepra en Colombia no es un reflejo real con respecto a la distribución de la población. Colombia tiene regiones donde la prevalencia actual es de 1 a 3/10 000. En 2007 se informaron en Colombia 540 casos nuevos de lepra, cifra que se ha mantenido constante desde antes de instaurar la PQT y que refleja el poco impacto que ha tenido en el control de la transmisión; este fenómeno tiene lugar igual a nivel mundial. Estos datos sugieren que la transmisión de la lepra en Colombia continúa a pesar de ser clasificada como país en período de post-eliminación.

Las razones prominentes para que la incidencia continúe siendo igual en países endémicos parece ser la presencia de un reservorio permanente dentro de la población infectada con lepra subclínica o una fuente externa ambiental no humana que no se ha determinado con exactitud, o ambas. La detección precoz de la lepra es uno de los retos más difíciles que tiene el programa mundial para la erradicación.

El diagnóstico temprano de la lepra contribuiría con el control de la transmisión y evitaría en el paciente las secuelas dejadas por los daños nerviosos que deja la infección. Desafortunadamente, no existe hoy en día ninguna prueba de laboratorio que pueda confirmar que un conviviente infectado presentará la enfermedad en el futuro. Esta situación debe alertar a las entidades de salud pública a considerar a los convivientes como población de alto riesgo y tomar medidas que permitan detectar precozmente la enfermedad.

El seguimiento clínico de los convivientes de los enfermos de lepra sigue siendo la mejor estrategia para la detección temprana, sin embargo esta

medida es costosa, el tiempo de seguimiento es difícil de establecer debido al largo período de incubación de la lepra y tiene desventajas, entre las cuales está la pérdida del conviviente debido a migraciones y desplazamientos y a que el examen clínico carece de sensibilidad para detectar la enfermedad en estadios tempranos. El seguimiento clínico adicionado al uso de varias herramientas diagnósticas de infección aumenta la posibilidad de detectar casos tempranos de la enfermedad.

Estudiamos 61 convivientes de pacientes con lepra en el período 2001-2002 de una región de Colombia considerada en período de post-eliminación, en 2007 se hizo un seguimiento de estos convivientes estudiados. En ambos períodos de estudio se hizo examen clínico, índice bacilar (IB) y PCR de frotis de la piel o también denominada linfa y anticuerpos IgM anti PGL-1. Treinta y dos de 61 convivientes (52%) fueron recontactados.

Nueve convivientes (28%) mostraron seroconversión y uno tenía una lesión de la piel (IB negativo, PCR positivo).

Los nueve convivientes que seroconvirtieron deben ser seguidos para establecer cambios físicos y clínicos de la infección. Se detectó un nuevo paciente en etapa temprana de la enfermedad el cual recibió un tratamiento oportuno para pacientes paucibacilares de acuerdo con la Organización Mundial de la Salud, evitando el progreso de la enfermedad y sus secuelas. Estos resultados revelan que la transmisión de la lepra continúa en áreas consideradas en post-eliminación.

La clasificación de áreas en período de post-eliminación contribuye con la falta de recursos financieros para llevar a cabo la vigilancia de la lepra en poblaciones de alto riesgo. La evaluación periódica de convivientes puede contribuir a la detección de infectados, así como de nuevos casos de lepra.

## Valoración de un programa de cribado de Chagas congénito en España

Amaya Sánchez Gómez

Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España



Sánchez Gómez describe su artículo editado en *Enfermedades Emergentes* 9(3):130-137, 2007.

La colección en papel de *Enfermedades Emergentes* ingresó en la Biblioteca Biomédica SIIC en 2006. Indizada en 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)

Madrid, España (especial para SIIC)

La enfermedad de Chagas, o infección por *Trypanosoma cruzi*, es una zoonosis endémica en 21 países de Latinoamérica, donde se estima que hay entre 16 y 18 millones de personas infectadas. Se transmite originalmente al ser humano por las deyecciones de los insectos reducidos o triatomas. Pero también son posibles otras formas de transmisión, como la transfusional y la materno-fetal o congénita. Esta última ha adquirido especial relevancia en los últimos años, después de que los esfuerzos de control de la enfermedad se centraran inicialmente en las campañas de fumigaciones, y posteriormente en la implantación de regulaciones respecto del cribado de la infección por *T. cruzi* en los donantes de sangre. Tanto es así que en algunas regiones la transmisión congénita constituye en la actualidad la principal forma de persistencia de la parasitosis en las poblaciones humanas.

Con los movimientos migratorios esta infección característica de América latina se extiende a otros continentes. En España, la transmisión vectorial está descartada por la ausencia del insecto transmisor, y desde 2005 está regulado el cribado en donantes de sangre procedentes de áreas endémicas. Sin embargo, no existe regulación para el cribado de la infección en gestantes, a pesar de que el número de inmigrantes crece cada año, así como el número de nacimientos de madre extranjera; según datos del Instituto Nacional de Estadística (INE), en 2005 se registraron en España 28 400 nacimientos de madre latinoamericana. A pesar de la escasez de estudios sobre esta enfermedad olvidada, dos casos de infección chagásica detectados en recién nacidos en Barcelona muestran que la enfermedad de Chagas congénita ya es una realidad en España.<sup>1</sup>

Mediante revisión de la literatura y consulta de datos de población del INE de España se valora si la enfermedad de Chagas congénita cumple los criterios necesarios para ser objeto de un programa de cribado dirigido a las mujeres procedentes de países donde la enfermedad es endémica y que dan a luz en España y a los hijos de las madres seropositivas para *T. cruzi*. Asimismo, se estima el costo que dicho programa de cribado supondría para el sistema sanitario español mediante un estudio de descripción de costos y consecuencias.

Los resultados muestran que la enfermedad de Chagas congénita reúne todos los requisitos propios de los programas de cribado:

- En base a los datos de prevalencia preliminares de infección por *T. cruzi* en gestantes latinoamericanas que dieron a luz en el Hospital Clinic de Barcelona<sup>1</sup> (prevalencia de 1.98%), al número de nacimientos de madre latinoamericana registrados por el INE, y teniendo en cuenta que la tasa de transmisión materno-fetal de la infección oscila entre el 1% y el 10%,<sup>2</sup> se estima que podrían nacer en España una media de 22 niños al año con

infección congénita por *T. cruzi*, con un rango de entre 6 y 56 niños. Esto supondría una incidencia de Chagas congénito en la población de hijos de madre latinoamericana superior a la de la fenilcetonuria y similar a la del hipotiroidismo, enfermedades para las cuales existe un programa de cribado.<sup>3</sup> Estimaciones desagregadas por país de origen, reflejan que los hijos de madre boliviana serían los más afectados.

- La enfermedad de Chagas es potencialmente grave y puede ocasionar la muerte. La infección congénita es sintomática en 20% a 40% de los niños afectados, puede ocasionar manifestaciones graves como síndrome de distrés respiratorio o *hidrops fetalis* y la muerte en el 5%-10% de los recién nacidos que no reciben tratamiento. En aproximadamente el 30% de los casos la enfermedad progresa años después a la fase crónica, caracterizada por alteraciones cardíacas y digestivas, y la cual disminuye la expectativa de vida un promedio de 9 años.

- La historia natural de la enfermedad de Chagas es bien conocida, y precisamente el interés del cribado en las gestantes y en los hijos de las madres seropositivas radica en la existencia de un tratamiento, el benznidazol, efectivo y seguro para los recién nacidos. Tan sólo en un 3% de los casos presenta efectos secundarios leves y el porcentaje de curación alcanza el 100% para niños menores de un año.<sup>4</sup> Sin embargo, cuanto mayor es la edad del paciente, menor es la efectividad y mayor la frecuencia de efectos adversos.

- Respecto de la prueba diagnóstica a aplicar como procedimiento de cribado, existen en la actualidad exámenes parasitológicos y serológicos de fácil aplicación, válidos y fiables, de costo razonable y seguros para la población diana.

Teniendo en cuenta las recomendaciones de la Organización Panamericana de Salud<sup>5</sup> y el documento de consenso sobre Diagnóstico y Tratamiento de la Enfermedad de Chagas importada en España,<sup>6</sup> se propone el cribado serológico a la mujer embarazada latinoamericana con ELISA recombinante, seguida de IFI en caso de que la primera fuese positiva, y ELISA convencional como tercera prueba si existieran discordancias entre las dos primeras. Al recién nacido hijo de madre con infección chagásica, PCR al nacer y, si fuera negativa, serología a partir de los 8 meses de edad. La validez de dichas pruebas es aceptable, con la única limitación de un relativamente bajo valor predictivo positivo (VPP) (80% para la PCR en el recién nacido), superior en cualquier caso al de otras pruebas diagnósticas de cribado establecido en España, como la mamografía para el cáncer de mama, cuyo VPP oscila entre 5% y 20%.

Mediante un estudio de descripción de costos y consecuencias, basado en árboles de decisión, y en el que se tienen en cuenta los costos tangibles directos sanitarios, se estima que el programa de cribado de la infección por *T. cruzi* congénita tendría un costo medio de 5 036 euros por cada año de vida ganado. Esta cifra se considera como socialmente razonable, al situarse por debajo de los 30.000 euros por año de vida ganado (AVG), y está muy próxima a los 4 387 euros por AVG calculados para el cribado del cáncer de mama en Cataluña.<sup>7</sup>

Este estudio apunta a la pertinencia de la introducción de un programa de cribado de la enfermedad de Chagas congénita en España, a pesar de la necesidad de nuevos trabajos que contribuyan a aportar evidencia científica al respecto.

Descripción de pacientes que por sus características clínicas, de diagnóstico, forma de presentación infrecuente, imágenes radiológicas o estudios hispatológicos demostrativos puedan resultar de interés para nuestros lectores.

## Gestación a término en útero con septo completo, duplicación cervical y vagina con tabique longitudinal completo

El útero tabicado, con duplicación cervical y tabique vaginal longitudinal completo es una rara malformación que se asocia con una elevada tasa de infertilidad en forma de abortos recurrentes, prematuridad y otras complicaciones obstétricas.

Amer Ali Martínez Milla  
Médico Cirujano, Centro de Salud Yanama,  
Red Huaylas Norte, Ancash, Perú

### Introducción

Las anomalías müllerianas son defectos de formación o fusión de los ductos müllerianos, que traen como resultado la agenesia o disgenesia uterina, anomalías cervicovaginales y malformaciones uterinas. Estas fueron clasificadas inicialmente por Buttram y Gibbons;<sup>1</sup> posteriormente esa clasificación fue modificada por la *American Fertility Society* en 1988.<sup>2</sup> Rock<sup>3</sup> subdividió en cuatro grupos esta última clasificación: aplasia de los conductos de Müller, anomalías de fusión vertical, anomalías de fusión lateral y anomalías complejas.

Las anomalías uterinas congénitas en la población general tienen una incidencia de 0.001%-10%;<sup>4</sup> no obstante, su prevalencia real es desconocida debido a que son estudiadas en grupos heterogéneos (por hemorragia uterina disfuncional, mujeres fértiles, infértiles, con partos prematuros o resultan hallazgos ocasionales). El diagnóstico se realiza con diferentes métodos (ecografía vaginal o tridimensional, histerosalpingografía, laparoscopia, histeroscopia o resonancia magnética).

El útero tabicado, con duplicación cervical y tabique vaginal longitudinal completo es una rara malformación que no puede ser explicada por la teoría clásica de anomalías müllerianas unidireccionales, para lo cual es necesario recurrir a la teoría de anomalías müllerianas bidireccionales.<sup>5</sup> La revisión de la literatura informa pocos casos de esta rara malformación, y de ellos, la mayoría, han sido relacionadas con una elevada tasa de infertilidad en forma de abortos recurrentes, prematuridad y otras complicaciones obstétricas. Otras veces, estas mujeres permanecen asintomáticas<sup>6</sup> con una historia normal de reproducción y sólo se presenta restricción del crecimiento intrauterino; por lo que son casi excepcionales los casos de estas alteraciones con gestación a término.

En este artículo presentamos un nuevo caso de gestación a término en útero con septo completo, duplicación cervical y tabique vaginal completo. El hallazgo de tabique vaginal longitudinal completo durante el examen físico en el primer nivel de atención generó la sospecha de posible alteración uterina, posteriormente confirmada por ecografía pélvica convencional y observaciones directas durante la cesárea.

### Caso clínico

Paciente de 19 años, mestiza, ama de casa, con escolaridad secundaria completa, soltera. Niega antecedentes patológicos personales y familiares de importancia. La madre niega posible exposición a dietilestilbestrol durante la gestación de la paciente. Acude al primer control con 23 semanas de amenorrea secundaria, con fórmula obstétrica G<sub>1</sub>P<sub>0</sub>. Menarquia: 14 años. Inicio de relaciones sexuales: 18 años. Régimen catamenial: 5/28 días. Parejas sexuales: 2. Última relación sexual: febrero 2009. Métodos anticonceptivos: Ninguno. Fecha de última menstruación: 13/12/08. Niega dispareunia. Niega hábitos dañinos. Se desconocen malformaciones del sistema urinario. Según la fecha de última menstruación, la fecha probable de parto es 20/9/09.

La evaluación ginecológica muestra genitales externos normales, presencia de tabique vaginal longitudinal completo, extendido hasta el introito vaginal (Figura 1).

Útero grávido de 22 cm de altura, latidos cardíacos fetales: 142 X', movimientos fetales +/+++ . Al tacto vaginal y con la especuloscopia se observan dos cuellos uterinos, uno en cada vagina.

**Agradecimiento:** Al Dr. J. Aguilar Franco, Jefe del Servicio de Gineco-Obstetricia del Hospital Daniel Alcides Carrión del Callao, mi eterna gratitud, admiración y respeto por sus sugerencias, consejos y orientaciones. Al Dr. R. Cochachin Rodríguez, del Hospital Víctor Ramos Guardia, de Huaraz, mi especial gratitud, por su apoyo al desarrollo del presente trabajo y en la toma de fotografías durante el control ecográfico.

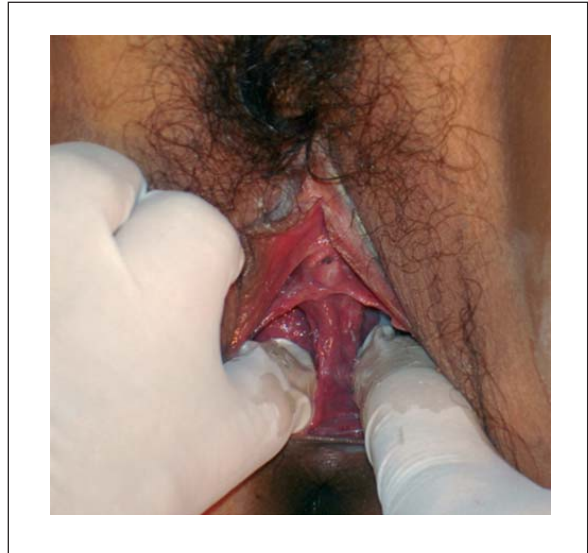


Figura 1. Tabique vaginal longitudinal completo.

Luego del primer control prenatal, se envió a la paciente a realizarse exámenes de laboratorio de rutina (grupo sanguíneo y factor Rh, VDRL, Hb, ecografía obstétrica) con resultados normales. En dos ecografías se informa gestación única de 33 semanas, 3 días  $\pm$  2 semanas (8/9/09), por biometría fetal; podálico; considerar retraso de crecimiento intrauterino (RCIU). LCF: 137 X'. Ponderado fetal: 2 384-2 600 g. Perfil biofísico: 10/10. Útero tabicado, duplicación cervical y tabique vaginal longitudinal completo.

El 14/9/09 la paciente acude al Centro de Salud refiriendo contracciones uterinas, niega sangrado vaginal, niega pérdida de líquido amniótico. Al examen físico: Au: 30 cm; LCF: 134 X'; MF: ++/+++ . Dinámica uterina: Frecuencia: 1/10'; Duración: 20»; Intensidad: +/+++; al tacto vaginal: Cambios cervicales: Dilatación: 1 cm; Incorporado: 90%; altura de presentación: -2 cm. La paciente es referida para cesárea de emergencia.

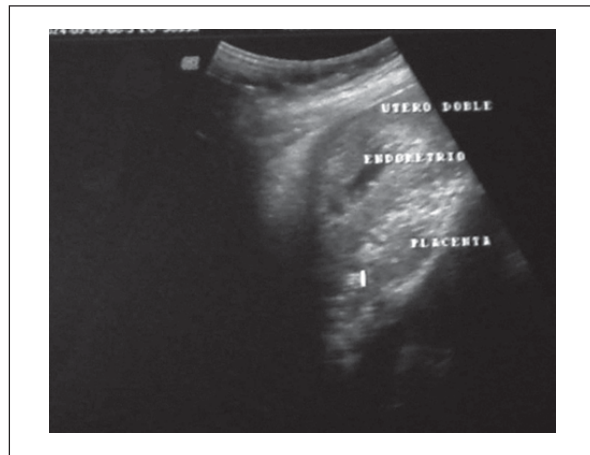


Figura 2. Útero derecho con endometrio y placenta del útero izquierdo (gestante).

El diagnóstico posterior a la cesárea fue: primigesta de 39 semanas con distocia de presentación (feto en presentación podálica), trabajo de parto en fase activa y malformación uterina. Los hallazgos más importantes durante la cesárea fueron: tabique uterino longitudinal completo, útero izquierdo gestante; reacción decidual en el útero derecho (expulsado por canal vaginal derecho mediante digitopresión). Recién nacido de sexo masculino, Apgar 7 (1') 9 (5'). Peso: 2 520 g. Talla: 47.5 cm. Perímetro cefálico: 33 cm. Perímetro torácico: 32 cm.

## ■ Discusión

Hasta la sexta semana de desarrollo, el embrión es indiferenciado; luego de este período los conductos de Wolff y de Müller comienzan a formarse y descienden paralela y simétricamente formando el cordón de Thiersch en el tabique urorectal. El conducto de Müller es de origen mesodérmico y se divide en tres porciones. El brote desciende en forma cefalocaudal, al igual que la onda de permea-bilización. La primera porción dará origen a las trompas de Falopio. La segunda, al cuerpo y cuello uterinos y a los dos tercios superiores de la vagina, que en el segundo mes de gestación se adosan y posteriormente se canalizan, entre el tercer y el quinto mes se produce la reabsorción del tabique medio. La tercera porción formará el fondo uterino entre el sexto y el noveno mes. La placa del seno urogenital es de origen endodérmico y el brote avanza en sentido caudocefálico. Tiene una porción anterior o tubérculo genital que dará origen a los órganos genitales externos y al tercio inferior de la vagina.

Se ha tratado de explicar las alteraciones müllerianas a partir de la teoría clásica de fusión unidireccional caudocefálica del canal de Müller; de acuerdo con Crosby y Hill, en 1962;<sup>7</sup> no obstante, esta teoría no logra explicar satisfactoriamente la malformación presentada en este trabajo.

La literatura menciona que los úteros septados pueden ser: con septo incompleto, sólo septo uterino completo y septo uterino completo con doble cuello y doble vagina, por tabique longitudinal. Aproximadamente desde 1994 se han comunicado alrededor de 25 casos de útero con septo incompleto, duplicación cervical y vagina con tabique longitudinal;<sup>8</sup> sin embargo los casos de útero con septo completo, duplicación de cérvix y vagina con tabique longitudinal completo son muy raros y son muchísimo más raros aun estos casos asociados a gestación a término.

Wai y col.<sup>4</sup> enfatizan en la utilidad de la histeroscopia laparoscópica asistida como método diagnóstico; Mariangela y col.<sup>9</sup> men-

cionan la validez de la ecografía tridimensional; otros autores proponen que la resonancia magnética nuclear debe ser método diagnóstico definitivo para esta rara anomalía.

No todas las anomalías congénitas del útero tienen indicación de cirugía correctiva, esto dependerá del tipo de malformación y la situación particular de cada paciente.<sup>10</sup> Los casos de útero con septo completo más tabique vaginal pueden ser confundidos con útero didelfo; sin embargo su manejo es diferente. Las pacientes con septo uterino completo y tabique vaginal longitudinal completo no están asociadas a infertilidad primaria y una posible gestación puede culminar satisfactoriamente con una cesárea y sin necesidad de realizar tratamiento quirúrgico previo, sobre todo en pacientes asintomáticas durante su primer embarazo; sin embargo, las veces que se observan complicaciones obstétricas o historia de dispareunia, la paciente puede ser sometida a metroplastia y remoción del tabique vaginal; procedimientos simples y de baja morbilidad.

La presencia de anomalías müllerianas en miembros de la misma familia y la asociación con otras anomalías somáticas apoyan la probable base genética. El estudio de malformaciones uterovaginales y sus árboles genealógicos revela que estas alteraciones están asociadas a herencia recesiva.

En la actualidad, a pesar de los avances tecnológicos y de la disponibilidad de la ecografía tridimensional y resonancia magnética, la ecografía convencional continúa siendo el pilar fundamental para el diagnóstico basado en un buen examen físico.

## ■ Conclusión

No se dispone de datos exactos sobre la prevalencia real e impacto de las malformaciones müllerianas. La gestación a término en útero con septo completo, duplicación cervical y vagina con tabique longitudinal completo es un caso clínico muy raro y poco descrito en la literatura. Se debe recurrir a la teoría de fusión bidireccional para explicar consistentemente esta malformación mülleriana. La ecografía convencional basada en un buen examen físico puede ser suficiente para diagnosticar malformaciones uterovaginales, sobre todo en poblaciones de escasos recursos económicos en el primer nivel de atención.

La presentación de este caso tiene como objetivo alertar sobre la posibilidad diagnóstica de esta malformación mülleriana y su relación con gestación a término. Este caso fue diagnosticado presuntamente en el primer nivel de atención y difiere de la mayoría de los casos comunicados en la literatura, cuyo diagnóstico fue realizado en hospitales, clínicas o establecimientos con alta capacidad resolutoria.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2010  
www.siic.salud.com

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

## Aspectos éticos

El Centro de Salud Yanama, establecimiento de salud de la Red Huaylas Norte, Dirección Regional de Salud de Ancash, MINSA, siguiendo las normas internacionales y nacionales, solicitó el Consentimiento Informado antes de la realización del presente trabajo, con fines eminentemente científicos y guardando la confidencialidad de la paciente.

## Bibliografía

1. Buttram VC, Gibbons WE. Mullerian anomalies: a proposed classification (an analysis of 144 cases). *Fertil Steril* 32:40-6, 1979.
2. The American Fertility Society: «The AFS classifications of adnexal adhesions, distal tube occlusion, tubal occlusion secondary to tubal ligation, tubal pregnancies, Müllerian anomalies and intrauterine adhesions», *Fertility and Sterility* 49:944, 1988.
3. Rock JA. *Uterovaginal anomalies pediatric and adolescent*. Gynecology Raven Press Ltd., Nueva York, 1992.

4. Wai CY, Zekam N, Sanz LE. Septate uterus with double cervix and longitudinal vaginal septum: A case report. *J Reprod Med* 46(6):613-617, 2001.
5. Pavone ME, King JA, Vlahos N. Septate uterus with cervical duplication and a longitudinal vaginal septum: a müllerian anomaly without a classification. *Fertil Steril* 85(2):494.e9-10, 2006.
6. Heinonen PK, Saarikoski S, Pystynen P. Reproductive performance of women with uterine anomalies. An evaluation of 182 cases. *Acta Obstet Gynecol Scand* 61(2):157-62, 1982.
7. Crosby WM, Hill EC. Embryology of the Müllerian

- duct system. Review of present-day theory. *Obstet Gynecol* 20:507-15, 1962.
8. Saygılı-Yılmaz ES, Erman-Akar M, Bayar D. Septate uterus with a double cervix and longitudinal vaginal septum. *J Reprod Med* 49:833-6, 2004.
9. Mariangela B et al. Utero septado, duplicación del cuello y septo vaginal: informe de una rara malformación. *Rev Col Obst Gin* 56(3):244-248, 2005.
10. Colacurci N, De Francis P, Fornaro F. The significance of hysteroscopic treatment of congenital uterine malformations. *Reprod Biomed Online* 4(Suppl.3):52-4, 2002.



Resúmenes de novedades seleccionadas por el Comité de Redacción y los especialistas que integran la dirección científica de SIIC. Las fuentes de los artículos forman parte de SIIC Data Bases, cuyo repositorio se compone por alrededor de 90.000 documentos publicados en 1.500 fuentes estratégicas, \* cifras éstas en constante crecimiento. \*\*



## Conceptos y cifras

Las ilustraciones de *Conceptos y cifras* corresponden a detalles de una tabla médica de la etnia waunana (Colombia).

### Hipoglucemia y riesgo de demencia

El riesgo absoluto de demencia en los pacientes con diabetes tipo 2 con antecedentes de hipoglucemia aumentaría en un 2.39% por año en comparación con los individuos que no presentan esta complicación [JAMA 301(15):1565-1572].

### Memantina

La administración de una única dosis de 50 mg/kg de memantina por vía intraperitoneal estimula la proliferación de progenitores neurales y la producción de neuronas granulares maduras en el hipocampo de animales de experimentación. Esto permite sugerir que la estimulación de la neurogénesis se suma al mecanismo de acción neuroprotector de la droga [Neuroscience Research 63(4):259-266].

### Resistencia a la insulina e hipertensión pulmonar

La prevalencia de la resistencia a la insulina es mayor en las enfermas con hipertensión arterial pulmonar (HAP) en comparación con las mujeres de la población general, por lo que podría representar un nuevo factor de riesgo. En este contexto, el tratamiento destinado a revertir el trastorno metabólico sería de gran utilidad [European Respiratory Journal 33(2):318-324].

### Actividad física y calcificación coronaria

El mayor nivel de actividad física en adultos jóvenes se correlacionaría con un menor grado de calcificación coronaria a los 15 años [Atherosclerosis 203(1):263-268].

### Síndrome metabólico

La obesidad, los niveles altos del colesterol asociado con las lipoproteínas de baja densidad y la hiperinsulinemia predicen la progresión acelerada del espesor de la íntima y media de la carótida en los adultos jóvenes. Aunque el síndrome metabólico predice una mayor progresión, no brinda más información que la que proporciona la suma de sus componentes [Circulation 120(3):229-236].

### Albuminuria e infarto

Considerada como variable cuantitativa o por categorías, es un factor independiente de predicción de la mortalidad al mes en los enfermos con infarto agudo de miocardio. Los pacientes con albuminuria de más de 20 µg/minuto o de más de 200 µg por minuto tienen una mortalidad a los 30 días 2.7 veces y 4 veces más alta, respectivamente [American Heart Journal 157(2):327-333].

## Manifestaciones neurológicas por déficit de vitamina B<sub>12</sub> en lactantes

Journal of Pediatric Neurology 7(3):275-278, 2009



Esmirna, Turquía

La respuesta temprana al tratamiento con vitamina B<sub>12</sub> en niños con deficiencia de esta sustancia es excelente, pero las consecuencias a largo plazo deben ser todavía estudiadas. El suplemento prenatal de vitamina B<sub>12</sub> debe ser recomendado a todos los individuos pertenecientes a grupos de riesgo; los autores enfatizan que es de suma importancia diagnosticar y tratar este síndrome para prevenir posibles cambios irreversibles.

El déficit de vitamina B<sub>12</sub> es raro en la infancia, su causa más frecuente es la deficiencia materna por falta de consumo. En el neonato normal, los depósitos de esta vitamina son de aproximadamente 25 µg y esta cantidad debería alcanzar para cubrir los requerimientos durante el primer año de vida. Sin embargo, estos depósitos pueden ser mucho más bajos si la madre presenta déficit de vitamina B<sub>12</sub>.

Los síntomas asociados con la falta de esta vitamina en la infancia suelen ser debilidad, fatiga, irritabilidad, glositis, vómitos y diarrea, anemia, ictericia, neutropenia, trombocitopenia y, como manifestación menos frecuente, hiperpigmentación de la piel.

Entre las manifestaciones neurológicas se pueden contar: convulsiones, parestesias, alteraciones sensoriales, hipotonía e incluso coma. El propósito de este trabajo fue estudiar los síntomas neurológicos y la respuesta a la terapia con vitamina B<sub>12</sub>.

Se realizó un estudio retrospectivo entre enero de 2007 y febrero de 2008, en el Departamento de Neurología Pediátrica del Hospital Dr. Behcet, Esmirna, Turquía.

Se incluyeron 15 niños, 8 varones (53.3%) y 7 mujeres (46.7%), todos menores de 12 meses de edad. El diagnóstico fue realizado por medio de la medición de los niveles de vitamina B<sub>12</sub> en sangre y el análisis del volumen corpuscular medio de los eritrocitos y de los cambios megaloblásticos en sangre periférica.

Los lactantes fueron tratados con vitamina B<sub>12</sub> intramuscular en dosis de 100 µg/día durante tres semanas y luego con inyecciones mensuales. También se aportaron folatos en dosis de 0.2 µg/día junto con un suplemento multivitamínico como terapia de mantenimiento. Los pacientes fueron seguidos y evaluados por el mismo neurólogo infantil antes y luego de un mes de tratamiento.

Los resultados muestran que todos los niños presentaban cambios megaloblásticos en sangre periférica; las madres de todos los pacientes, excepto uno, consumían dietas con escaso contenido de vitamina B<sub>12</sub> y los niveles de esta vitamina en las mujeres se encontraban por debajo de los límites normales. Esto pudo deberse al déficit en la dieta o quizás a la ausencia de factor intrínseco como causa autoinmune, lo cual no fue analizado en este estudio. Entre los signos neurológicos se observaron: retraso neuromotor, fatiga, hipotonía, convulsiones y fasciculaciones. Un paciente presentó convulsiones tonicoclónicas, el electroencefalograma de este niño fue normal pero la resonancia nuclear magnética demostró atrofia cerebral mínima con mielinización inapropiada para la edad. Este enfermo fue tratado con midazolam y luego clonazepam, además de vitamina B<sub>12</sub>, y las convulsiones no se repitieron. Los demás pacientes también pudieron superar los cuadros neurológicos con el correcto aporte de esta vitamina.

Como conclusión de este estudio, los autores destacan la existencia de diferentes manifestaciones neurológicas que se asocian con la falta de vitamina B<sub>12</sub> en los niños menores de 12 meses. El diagnóstico precoz, así como el correcto tratamiento, pueden corregir estas alteraciones y prevenir futuras secuelas.

Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/insic.php/108130](http://www.siicsalud.com/dato/insic.php/108130)

## La tomografía computarizada multidetector es efectiva para identificar trombosis en los carcinomas renales

Journal of Urology 181(2):486-491, Feb 2009

Baltimore, EE.UU.

El carcinoma renal es la tercera causa de muerte debido a tumores malignos genitourinarios en Estados Unidos. El compromiso vascular bajo la forma de trombosis venosas tumorales puede presentarse entre el 5% y el 10% de los pacientes con carcinoma renal (CR). A pesar de ello, la

SIIC DB clasifica y produce información en tres idiomas (español, portugués e inglés). Es la única de origen iberoamericano citada junto a Medline, Science Citation Index, Embase y otras bases de renombre internacional.

\* Consulte la Lista Maestra de Revistas de SIIC en [www.siicsalud.com/Inmr/Inmrlistamrevhtm.php](http://www.siicsalud.com/Inmr/Inmrlistamrevhtm.php)

\*\* Ver incorporaciones de 2007 y 2008 en Novedades de SIIC [www.siicsalud.com/main/novedades/novedades\\_siic.htm](http://www.siicsalud.com/main/novedades/novedades_siic.htm)

supervivencia a 5 años puede llegar al 70% en los enfermos que son sometidos a una extirpación quirúrgica completa y que no presentan metástasis. Por lo tanto, definir de manera precisa el nivel de trombosis en el período preoperatorio es indispensable dado que puede influir sobre las estrategias para que otros servicios quirúrgicos se tengan que involucrar. El nivel de trombosis tumoral también predice la morbilidad y mortalidad posquirúrgica, por lo que la estadificación prequirúrgica es útil para evaluar el riesgo operatorio.


Tradicionalmente, la resonancia magnética nuclear (RMN) ha sido el método no invasivo de elección para evaluar de manera precisa el nivel de trombosis tumoral. La técnica de tomografía computarizada multidetector (TCMD) con resolución isotrópica permite reconstruir imágenes en infinitos planos, brinda imágenes de alta resolución (resoluciones espaciales menores de 0.4 mm) con excelentes detalles anatómicos que incluyen la anatomía vascular. Debido a estas características de la TCMD con mapeo 3D, los investigadores la utilizaron como la única modalidad de toma de imágenes para caracterizar el compromiso venoso en pacientes con CR. Los autores evaluaron de manera retrospectiva una población de 41 pacientes consecutivos con diagnóstico de CR a los que se les realizó la estadificación mediante TCMD previa a la cirugía. Compararon los resultados logrados con la TCMD en lo que respecta a la presencia y nivel de trombosis con los resultados quirúrgicos y la evaluación de la anatomía patológica.

Los investigadores encontraron una concordancia del 84% cuando se excluyeron los pacientes con compromiso venoso segmentario. La TCMD predijo de manera precisa el nivel de trombosis tumoral en 26 de 27 sujetos (96%). Cuatro casos de TCMD negativos fueron luego estadificados como compromiso venoso de acuerdo con los resultados de anatomía patológica, aunque no cambió la estrategia quirúrgica porque presentaban trombos distales tempranos. Los autores consideran que la mejora tecnológica de la TCMD con mapeo tridimensional ha permitido superar muchos de los inconvenientes de la tomografía computarizada axial. Señalan que la precisión de la TCMD para evaluar los trombos tumorales en pacientes con CR ha sido previamente comparada con la de la RMN y no se encontraron diferencias significativas en la estadificación de los enfermos.

A pesar de que la RMN tiene ciertas ventajas para la estadificación del CR, no deja de tener algunos inconvenientes. La RMN no se encuentra disponible en todos los centros y es costosa, lo que puede limitar su utilización. A los pacientes con dispositivos no compatibles con la RMN —como los marcapasos— no se les puede realizar este procedimiento. Los enfermos que son claustrofóbicos o que no pueden retener el aire de manera prolongada como se requiere en la RMN, podrían no ser adecuados para que

se les realice este estudio. La información reciente sobre la nefrotoxicidad inducida por gadolinio en pacientes con insuficiencia renal es un llamado de atención a la creencia previa sobre la seguridad de estos agentes. La fibrosis nefrogénica sistémica es también una nueva complicación, observada recientemente, que puede tener consecuencias potencialmente letales en pacientes con insuficiencia renal a los que se les administra gadolinio.

Los autores concluyen que la TCMD es una modalidad efectiva para evaluar de manera precisa el nivel de trombosis tumoral en los pacientes con carcinoma renal.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/insiic.php/102459](http://www.siicsalud.com/dato/insiic.php/102459)

### El diámetro carotídeo podría ser un marcador de riesgo en la artritis reumatoidea cardiovascular

Journal of Women's Health 18(1):21-29, Ene 2009



Pittsburgh, EE.UU.

El incremento del diámetro carotídeo, cuya medición puede realizarse mediante ecografía, podría ser un indicador temprano de enfermedad cardiovascular en las mujeres con artritis reumatoidea (AR). El remodelado vascular es una respuesta temprana y dinámica al aumento de la fuerza de cizallamiento, los factores de riesgo y el engrosamiento de la pared arterial.

El aumento del diámetro carotídeo permite mantener constante el flujo arterial, manteniendo e incluso disminuyendo la relación grosor mioíntimal (GMI)/placa al distribuirla a lo largo de un área mayor. Dado que la arteria posee una limitada capacidad de dilatación, el continuo aumento del GMI y la formación de placas producen, finalmente, la reducción del flujo sanguíneo. Por ende, y de acuerdo con los autores, el incremento del diámetro puede ser considerado un signo de adaptación vascular y un marcador temprano de aterosclerosis.

Esta es la principal conclusión a la que arribaron los investigadores en este estudio, en el que compararon un grupo de mujeres con AR con otro de mujeres sanas. El primer grupo fue integrado por mujeres que habían sido evaluadas en forma consecutiva en un

hospital universitario y en el *University of Pittsburgh Medical Center*. Fueron consideradas para el estudio aquellas que cumplieran los siguientes criterios de inclusión: edad mayor de 30 años, diagnóstico de AR de al menos 2 años de evolución de acuerdo con los criterios del *American College of Rheumatology*. Por su parte, las mujeres sanas fueron seleccionadas de un grupo de 535 participantes del estudio *Women's Healthy Lifestyle Project*, en el que se evaluaron los factores de riesgo cardiovascular durante la menopausia. Finalmente, fueron incluidas en el presente estudio clínico, 93 pacientes con AR y 93 participantes sanas. En todos los casos se realizó la determinación del grosor mioíntimal carotídeo y del diámetro arterial. Sin embargo, este último sólo estuvo disponible en 78 mujeres con AR y en 90 mujeres sanas. El 97% de las participantes eran de raza blanca, y el 68%, posmenopáusicas. La edad promedio fue  $53.3 \pm 3.9$  años.

Las mujeres con AR tenían mayor índice de masa corporal, presión arterial más elevada y mayor concentración sérica de triglicéridos que las mujeres sanas. Sin embargo, el número de fumadoras fue menor en este grupo. Entre las mujeres sanas la glucemia en ayunas se encontraba más elevada. En cuanto a la evaluación carotídea, las mujeres con AR tenían un diámetro interadventicia y luz arterial mayores. No se hallaron diferencias estadísticamente significativas en el GMI ni en la presencia de placas ateroscleróticas. El análisis de regresión mostró una asociación positiva entre el tiempo de evolución de la AR y el GMI ( $p = 0.04$ ), pero esta relación desapareció al ajustar por la edad. La dosis diaria promedio de prednisona mostró una relación positiva con los diámetros interadventicia y la luz arterial ( $p = 0.008$  y  $p = 0.006$ , respectivamente). La dosis semanal promedio de metotrexato también se asoció positivamente con el diámetro interadventicia ( $p = 0.02$ ) y el GMI ( $p = 0.01$ ). También se halló una asociación negativa entre la concentración de moléculas solubles de adhesión intercelular (sICAM-1) y el GMI ( $p = 0.03$ ). Los autores subrayan que no se halló asociación significativa alguna entre otros marcadores de inflamación y los resultados de la evaluación carotídea, dato éste que avala los resultados de otros autores.

En este sentido, los investigadores señalan que estos resultados podrían deberse a que el tratamiento es un marcador de la gravedad de la AR, o bien que estos fármacos poseen un efecto protector al reducir la inflamación sistémica asociada a la AR.

La fortaleza de este estudio se basa en la utilización de nuevas mediciones realizadas con ultrasonido en pacientes con AR, tales como el diámetro luminal y el diámetro interadventicia. Sin embargo, dado que es un estudio transversal, presentado sin corrección para múltiples comparadores, la interpretación y generalización de sus resultados debe hacerse con cuidado. Otra limitación del estudio es la utilización de mujeres sanas provenientes de otro estudio clínico.



## Conceptos y cifras

### Proteína C-reactiva

Los pacientes con niveles elevados de proteína C-reactiva tienen mayor probabilidad de presentar anomalías vasculares o metabólicas. La concentración de proteína C-reactiva y su variabilidad podrían ser útiles para predecir la aparición de diabetes [*American Journal of Medicine* 122(1):53-61].

### Adalimumab

Es un anticuerpo monoclonal humanizado dirigido contra el factor de necrosis tumoral, que demostró ser eficaz en la inducción y el mantenimiento de la remisión clínica de la enfermedad de Crohn moderada a grave [*Gastroenterology* 135(5):1493-1499].

### Nitazoxanida

La nitazoxanida con o sin corticoides adyuvantes mejora los síntomas asociados con las exacerbaciones de la enfermedad inflamatoria intestinal y fue bien tolerada en los pacientes pediátricos [*ACG 2009 Annual Scientific Meeting and Postgraduate Course*].

### Erradicación de *H. pylori*

La terapia con levofloxacina, omeprazol, nitazoxanida y doxiciclina durante 7 días fue igualmente eficaz en la erradicación de la infección por *Helicobacter pylori* que un curso de 10 días y ambos regímenes fueron significativamente superiores a los que incluyeron lansoprazol, amoxicilina y claritromicina por 10 días [*ACG 2009 Annual Scientific Meeting and Postgraduate Course*].

### Hepatitis C crónica

El interferón alfa pegilado y la ribavirina son la base del tratamiento de la hepatitis C crónica, con una respuesta virológica sostenida cercana al 50% para todos los genotipos. El régimen combinado con nitazoxanida, dosis altas de ribavirina e interferón pegilado alfa 2a aumentó la respuesta viral rápida con respecto a los controles históricos y brinda resultados promisorios en cuanto a un incremento en la respuesta viral sostenida en la hepatitis C crónica con genotipo 1 [*ACG 2009 Annual Scientific Meeting and Postgraduate Course*].

### Macroglobulinemia de Waldenström

Es una enfermedad linfoproliferativa que se caracteriza por la producción monoclonal de inmunoglobulina M, infiltración linfoplasmocitaria de la médula ósea y un perfil genético de expresión [*Blood* 113(18):4163-4170].

### Síndrome de Sjögren

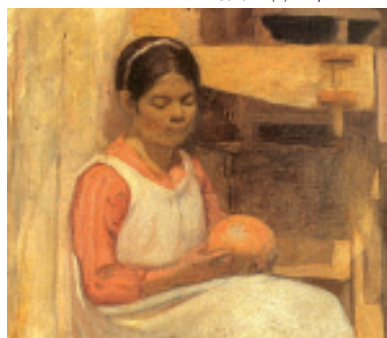
Las manifestaciones atípicas, por ejemplo, las asociadas con el carcinoma de la nasofaringe (dolor facial, bulto nasofaríngeo, efusión del oído medio y restricción del movimiento palatino, entre otras) pueden complicar el diagnóstico precoz del síndrome de Sjögren [*American Journal of Otolaryngology* 30(3):209-211].

También destacan que la enfermedad autoinmunitaria subyacente, su tratamiento o la interrelación entre ambos pueden ser responsables de un cambio en la evolución de la enfermedad aterosclerótica. Otros autores sugirieron que la inflamación sistémica crónica lleva a la disfunción endotelial y a una aceleración de la aterogénesis en los pacientes con artritis reumatoidea.

Información adicional en [www.sicisalud.com/dato/insiic.php/103215.htm](http://www.sicisalud.com/dato/insiic.php/103215.htm)

## La atomoxetina mejora la conducta en el trastorno por déficit de atención e hiperactividad

Child and Adolescent Psychiatry and Mental Health 3(1):5-5, Feb 2009



Colonia, Alemania

Se estima que del 3% al 7% de los niños en edad escolar presentan trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH). Este trastorno puede afectar significativamente el desempeño cognitivo, psicosocial y emocional y la calidad de vida de los pacientes y sus familiares. El tratamiento incluye la terapia conductual y la administración de psicoestimulantes. Además, existen drogas más modernas de acción prolongada que pueden administrarse una vez por día. Las características farmacocinéticas de cada fármaco determinarán su duración de acción. En este sentido, algunos psicoestimulantes pierden su eficacia a medida que transcurre el día. Esta disminución de la eficacia puede acompañarse por una afección del bienestar y de la calidad de vida de los pacientes.

La atomoxetina es un agente no estimulante de acción prolongada con eficacia y tolerabilidad adecuadas en individuos con TDAH, tiene efecto positivo sobre la conducta matutina y vespertina de los pacientes, el bienestar emocional y la calidad de vida, entre otros aspectos. Es necesario evaluar las diferencias sintomáticas que presentan los sujetos con TDAH a lo largo del día. Con dicho propósito pueden aplicarse la *Daily Parent Rating of Evening and Morning Behavior - Revised Scale* (DPREMB-R), la *Weekly Rating of Evening and Morning Behavior - Revised* (WREMB-R) y la *Global Impression of Perceived Difficulties Scale* (GIPD).

Los autores analizaron los datos obtenidos en dos estudios efectuados mediante la aplicación de la GIPD y la WREMB-R. Dichas investigaciones se llevaron a cabo con el objetivo de evaluar la respuesta a la terapia farmacológica en niños y adolescentes con TDAH. Tal objetivo es importante debido a la expectativa de los psiquiatras en términos de respuesta al tratamiento con drogas estimulantes o no estimulantes de acción breve o prolongada. Asimismo, resulta necesario contar con información adicional acerca de la forma de administración de los fármacos y el patrón de respuesta al tratamiento a lo largo del día en el TDAH.

Participaron niños y adolescentes de 6 a 17 años que reunían los criterios para el diagnóstico de TDAH incluidos en la cuarta edición del DSM-IV-TR. Para confirmar el diagnóstico se empleó la *Diagnostic Checklist for Hyperkinetic Disorders* (DCL-HKD). Todos los participantes debían tener un cociente intelectual de 70 o más.

Durante la primera semana de tratamiento los participantes recibieron 0.5 mg/kg de atomoxetina por día. Luego, se administró una dosis de mantenimiento de 1.2 mg/kg durante 7 semanas. Se permitió el ajuste de la dosis de acuerdo con la efectividad y la tolerabilidad. La droga se administró en una sola toma por la mañana y los pacientes fueron evaluados periódicamente durante el estudio. Luego de 8 semanas de tratamiento, los psiquiatras decidieron junto con la familia la continuidad durante 16 semanas más. Por último, la evaluación de los participantes se llevó a cabo mediante las escalas WREMB-R, GIPD, *Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Rating Scale* (ADHD-RS) y *Clinical Global Impression-Severity Scale* (CGI-S).

Participaron 421 pacientes. El 84.3% completó las 8 primeras semanas de tratamiento y el 61.8% lo continuó durante la fase de extensión hasta la semana 24. La mayoría de las interrupciones se debieron a la falta de eficacia del tratamiento. Al inicio del estudio el 78% de los pacientes estaba marcadamente enfermo según los resultados obtenidos mediante la escala CGI-S. El puntaje medio inicial de la ADHD-RS fue  $32.6 \pm 10.9$ . Asimismo, el resultado inicial de la escala GIPD indicó que los pacientes percibían un nivel significativamente menos grave de dificultades relacionadas con el TDAH en comparación con lo apreciado por los padres y los psiquiatras.

Entre los participantes de sexo masculino el subtipo de TDAH más frecuente fue el combinado (70.7%), seguido por el subtipo de predominio de déficit atencional (25.4%). Entre las mujeres se observó una proporción similar de subtipos de TDAH combinado y de predominio de déficit atencional (47% y 45.8%, respectivamente). En todos los casos, los subtipos de TDAH predominantemente hiperactivo-impulsivo o no especificado fueron los me-

nos frecuentes. Las comorbilidades preexistentes más comunes fueron de índole psiquiátrica. Además, el 82.9% de los pacientes tenía antecedentes de tratamiento farmacológico para TDAH, generalmente con metilfenidato, amfetaminas y antipsicóticos, con resultados inadecuados en términos de eficacia o tolerabilidad. La dosis final de atomoxetina empleada varió entre 1.17 y 1.18 mg/kg/día. El 64.6% de los sujetos recibía drogas concomitantes como antigripales, analgésicos, antibióticos y fitoterapia. El 6.4% y el 4.8% de los pacientes recibía terapia conductual o terapia ocupacional combinadas con el tratamiento farmacológico, respectivamente.

De acuerdo con los resultados de la WREMB-R, los síntomas matutinos y vespertinos disminuyeron significativamente. La disminución sintomática más significativa tuvo lugar durante las primeras dos semanas de tratamiento y luego se observó una estabilización de la respuesta hasta el final del estudio. Debe destacarse que en todas las oportunidades de evaluación, el puntaje de la WREMB-R correspondiente a los síntomas vespertinos fue superior en comparación con el puntaje correspondiente a los síntomas matutinos. En cuanto a los resultados de la escala GIPD, se verificó una mejoría a medida que transcurrió el tiempo. Una vez más, la proporción de mejoría fue superior durante las primeras dos semanas de tratamiento para luego estabilizarse hasta el final del estudio. En todas las oportunidades de evaluación, los pacientes consideraron que sus dificultades eran menos graves en comparación con lo consignado por los padres y los psiquiatras. Además, los primeros percibieron que sus dificultades tenían una gravedad similar a la mañana y a la noche. En cambio, los padres y los psiquiatras consideraron que la sintomatología vespertina era más notoria en comparación con la matutina.

La correlación entre el puntaje de las escalas WREMB-R y GIPD correspondientes al cuadro clínico matutino y vespertino de los pacientes al evaluar el punto de vista de los familiares y los psiquiatras fue elevada. En cambio, la correlación observada al valorar la perspectiva de los pacientes fue significativamente inferior. El 78.6% de estos últimos refirieron eventos adversos relacionados con el tratamiento. Los eventos adversos más frecuentes fueron la fatiga, las cefaleas, las náuseas, los vómitos y el dolor abdominal. En el 49.2% de los casos los investigadores consideraron que los eventos adversos podrían guardar una relación causal con el tratamiento con atomoxetina. El 2.6% de los pacientes presentó eventos adversos graves, como síntomas disociativos, desmayos, fatiga y fracturas en el antebrazo. No obstante, los eventos adversos más frecuentes posiblemente relacionados con la administración de la droga

fueron la fatiga y las náuseas. Por último, el tratamiento con atomoxetina no se asoció con la aparición de cambios significativos de los signos vitales.

La mejoría de los resultados de la escala WREMB-R observada durante las 24 semanas de estudio coincidió con lo informado en trabajos anteriores en los que se evaluó el comportamiento matutino y vespertino de los pacientes con TDAH tratados con atomoxetina. Puede afirmarse que la mayor proporción de mejoría sintomática tuvo lugar durante las primeras semanas de tratamiento y persistió durante todo el período de evaluación. Estos hallazgos coinciden con lo informado en un estudio anterior. Además, la disminución significativa del puntaje de la escala GIPD verificada a medida que transcurrió el tratamiento permite sugerir la presencia de respuesta terapéutica. Dicha disminución se correlacionó con el resultado de la escala WREMB-R al valorar la sintomatología matutina y vespertina desde el punto de vista de los pacientes, sus familiares y los psiquiatras. No obstante, los primeros consideraron que su nivel de dificultad era inferior en comparación con lo consignado por los padres y los profesionales.

La correlación entre los resultados de las escalas GIPD y WREMB-R correspondientes al desempeño matutino y vespertino de los pacientes según la apreciación de los padres y los psiquiatras fue elevada. En cambio, la correlación observada al considerar el puntaje de la escala GIPD resultante de la opinión de los pacientes fue significativamente inferior. Este resultado puede deberse a que los niños y adolescentes con TDAH perciben o refieren las dificultades relacionadas con la enfermedad en menor medida en comparación con los adultos. Este hallazgo también se informó en otros estudios. Debe considerarse que la alta correlación entre la apreciación de los progenitores y de los psiquiatras puede deberse a que estos últimos dan su opinión sobre la base de lo informado por los padres de los pacientes. A pesar de las discrepancias mencionadas, tanto los pacientes como sus padres y los psiquiatras consideraron que la afección relacionada con el TDAH disminuyó a medida que transcurrió el tratamiento.

No se observaron diferencias entre los estudios evaluados y lo informado en investigaciones anteriores respecto de la tolerabilidad del tratamiento con atomoxetina. Entre las limitaciones de se menciona la ausencia de un grupo de referencia tratado con placebo, el diseño abierto y la edad de los participantes, que no coincidió con las edades de los pacientes atendidos habitualmente en la práctica clínica.

La conducta matutina y vespertina de los niños y adolescentes con TDAH mejora al administrar una dosis diaria de atomoxetina. Dicha mejoría se sostiene en el tiempo y es apreciada desde la perspectiva

de los pacientes, sus padres y los psiquiatras. Se recomienda considerar la aplicación de herramientas como las escalas GIPD y WREMB-R a la hora de evaluar a los pacientes con TDAH.

 Información adicional en [www.sicsalud.com/data/resic.php/104387](http://www.sicsalud.com/data/resic.php/104387)

## Describen 11 casos de tuberculosis de la calota

Neurology India 57(5):607-612, Sep 2009

Mumbai, India

Es necesario un importante índice de sospecha para efectuar el diagnóstico de tuberculosis (TB) de la bóveda craneana, cuya terapia apropiada es la combinación de la cirugía con la administración de tuberculostáticos.

La infección por *Mycobacterium tuberculosis* es endémica en los países no industrializados. Sin embargo, debido al aumento de la prevalencia de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), la incidencia de tuberculosis (TB) también se ha incrementado de manera notable en las naciones industrializadas. El compromiso de la bóveda craneal o calota en el curso de la TB es raro y la TB primaria de la calota es aun más infrecuente. Los autores señalan que existen sólo unos pocos casos de TB de la bóveda craneal mencionados en la bibliografía médica. En el presente trabajo, describen las manifestaciones clínicas, radiológicas e histopatológicas, así como la evolución de 11 pacientes con diagnóstico de TB de la calota.

La media de edad de la población de estudio fue de alrededor de 15 años. El promedio de duración de los síntomas antes de la confirmación del diagnóstico fue de 2.9 meses. Las manifestaciones clínicas más comunes fueron los signos de inflamación a nivel del cuero cabelludo, secreción rinosinusal y dolor local. En la tomografía computarizada de cerebro se observó la presencia de defectos óseos y de abscesos extradurales con refuerzo periférico en todos los sujetos.

Diez pacientes requirieron la extirpación quirúrgica de tejido óseo con necrosis caseosa y tejido de granulación adherido a la duramadre. Además del procedimiento quirúrgico, se administró terapia antituberculosa con isoniazida, rifampicina, etambutol y pirazinamida. De los 10 individuos tratados con la combinación de cirugía y tuberculostáticos, 9 evolucionaron favorablemente y uno falleció por progresión de la enfermedad con meningitis e hidrocefalia. El paciente que recibió sólo tratamiento con tuberculostáticos se encuentra aún en seguimiento.

Los expertos recuerdan que la TB aislada de la calota es infrecuente y en general se



## Conceptos y cifras

### Granulomatosis de Wegener

En los niños con granulomatosis de Wegener que afecta la vía respiratoria superior, el tratamiento médico con corticoides e inmunosupresores es eficaz. La cirugía debe reservarse para quienes no responden a la terapia conservadora y nunca debe efectuarse durante una exacerbación aguda de la enfermedad [*American Journal of Otolaryngology* 30(3):212-215].

### Vaginosis bacteriana

Frecuente en las mujeres jóvenes, se asocia con mayor riesgo de complicaciones obstétricas como aborto tardío espontáneo, ruptura prematura de membranas y parto pretérmino [*Seminars in Fetal and Neonatal Medicine* 200-203].

### Sinusitis fúngica

La administración de itraconazol por vía oral en dosis de 200 mg por día podría ser de ayuda para los pacientes con sinusitis fúngica refractaria al tratamiento médico y quirúrgico. Se requiere mayor investigación para establecer con precisión la eficacia y la seguridad de esta terapia [*American Journal of Rhinology & Allergy* 23(3):303-306].

### Cáncer de próstata

Se calcula que la tasa de supervivencia dentro de los 5 años es de 100% en los sujetos con formas localizadas de cáncer de próstata, y de 31% entre quienes presentan enfermedad con metástasis en el momento del diagnóstico [*Urology* 73(Supl.1):28-35].

### Ablación por radiofrecuencia

Es eficaz y se asocia con complicaciones mínimas en los cánceres de células renales. Los resultados a mediano plazo son comparables a los que se obtienen con las técnicas clásicas de resección. Sin embargo, por ahora sólo representa el tratamiento de elección en determinados pacientes [*Actas Urológicas Españolas* 33(1):35-42].

### Leucemia mieloide crónica

El imatinib es un inhibidor de la quinasa BCR-ABL y se lo define como el tratamiento de elección para los pacientes con leucemia mieloide crónica de reciente diagnóstico [*J Clin Oncol* 27(25):4204-10].

### Osteoporosis en hombres

El risedronato se asocia con la disminución del riesgo de fractura en los hombres. Este fármaco es eficaz para prevenir tanto las fracturas vertebrales como de otras localizaciones [*Clinical Drug Investigation* 29(5):349-357].

### Tuberculosis

Se estima que un tercio de la población mundial se encuentra infectada por *Mycobacterium tuberculosis*, con una incidencia global de 8 millones de casos al año [*Boletín de Temas de Salud* 16(148):1-1].

atribuye a la diseminación hematogena que se origina en otros focos primarios. La patogénesis de las formas primarias de TB de la bóveda craneana incluye el alojamiento de los bacilos en los planos óseos, mientras que la evolución depende tanto de la resistencia del hospedero como de la virulencia del germen. Se considera que la población juvenil presenta un riesgo más elevado de padecer esta afección. En coincidencia, el 60% de los casos descritos en esta serie eran menores de 20 años.

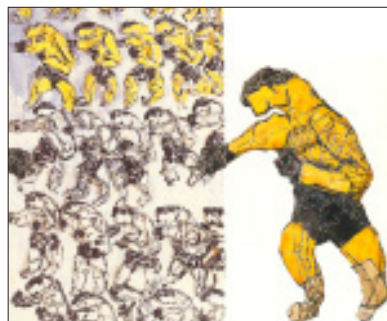
Por otra parte, la tomografía computarizada de la osteomielitis tuberculosa no es específica. El diagnóstico se efectúa por medio de la detección del bacilo en una tinción directa o en el medio de cultivo.

Los autores concluyen que se requiere una elevada sospecha diagnóstica para la TB de la calota y que la combinación de la cirugía con la administración de drogas antituberculosas constituye la conducta de elección para este grupo de enfermos.

Información adicional en [www.siic.salud.com/dato/insic.php/111740](http://www.siic.salud.com/dato/insic.php/111740)

## Los síntomas predominantes de la demencia varían según el sexo

*International Psychogeriatrics* 21(3):469-475, Jun 2009



Umeå, Suecia

Existen diferencias de comportamiento en cuanto al sexo de los pacientes con demencia. Se observó que los varones tienen mayor tendencia a conductas agresivas y regresivas, en tanto que las mujeres son más propensas a padecer síntomas depresivos. Otros síntomas, como las alucinaciones y la indiferencia, no muestran predominio según el sexo. Esto explicaría por qué el tratamiento de la demencia en hombres incluye antipsicóticos, y antidepresivos en las mujeres.

Las personas con esta enfermedad sufren trastornos cognitivos, pero a su vez existen otros síntomas que pueden generar mayores problemas. El comportamiento agresivo, la depresión, la desilusión y apatía, y las alucinaciones son muy comunes en estas personas y representan un grave problema para ellas, sus familiares y el personal de salud. Este grupo de signos y síntomas que acompañan la demencia no se debe tratar en forma sistematizada sino que se deben tener

en cuenta los diferentes factores de cada paciente y por lo tanto instaurar la terapia farmacológica y psicológica más adecuada a cada persona.

El objetivo de este estudio fue encontrar diferencias entre varones y mujeres con respecto a la sintomatología predominante en la demencia y de esta manera llevar a cabo el tratamiento adecuado. Es conocido que en personas jóvenes existen este tipo de disimilitudes en enfermedades como la esquizofrenia, la depresión y los trastornos de ansiedad.

Fueron incluidos en este trabajo 3 395 personas con trastornos cognitivos, 1 056 varones y 2 339 mujeres. Los pacientes provenían de dos grandes estudios psiquiátricos llevados a cabo en establecimientos geriátricos con una población de alrededor de 44 000 personas mayores de 65 años, entre 1982 y 2000, en Umeå Suecia.

Los síntomas asociados con mayor frecuencia a la demencia fueron la apatía, el comportamiento agresivo, las alucinaciones (auditivas y visuales), la depresión, la tendencia a mentir, las conductas regresivas y las alteraciones en la comunicación y la atención.

Para evaluar a los participantes se proveyó de formularios especiales a los profesionales de la salud de los establecimientos geriátricos; en estos cuestionarios se incluían 14 síntomas psicológicos y 25 puntos con diferentes tipos de comportamiento.

De la población estudiada 68.9% fueron mujeres y 31.1% hombres; las primeras eran de mayor edad que los varones y ambos sexos no mostraron diferencias en cuanto a los cuidados generales en los establecimientos geriátricos. Sin embargo, la medicación consumida por cada uno de los grupos mostró algunas variables; las mujeres contaban en su tratamiento con antidepresivos en el 30.1% de los casos y consumían antipsicóticos en un 28.9%. Entre los varones, los antidepresivos se le prescribían al 25.6% y el consumo de antipsicóticos ascendía a más del 35.5%.

Estos datos permiten concluir que el mayor consumo de antipsicóticos en los hombres corresponde a un aumento en las conductas agresivas asociadas a la demencia, como por ejemplo causar lesiones a otros pacientes y personal de salud, resistirse a ser atendidos o enojarse fácilmente; en tanto que con respecto a las mujeres el predominio de síntomas como depresión, ansiedad, llanto y tristeza hace que se prescriban más antidepresivos.

Según los autores estas conclusiones son muy importantes porque de acuerdo con el tipo de conductas asociadas a la demencia el tratamiento a seguir será diferente para varones y mujeres y permitirá mejorar la calidad de vida de los pacientes y sus familiares.

Información adicional en [www.siic.salud.com/dato/insic.php/106820](http://www.siic.salud.com/dato/insic.php/106820)

Remita su carta a [expertos.siic@siicsalud.com](mailto:expertos.siic@siicsalud.com). El estilo de redacción puede consultarse en [www.siic.info/inst-castellano.htm](http://www.siic.info/inst-castellano.htm)

### Sobre la generación de artículos científicos



Sr. Director:  
Me dirijo a usted para hacerle un comentario respecto del artículo del Dr. D. Jackson, "Estrategia para perfeccionar las destrezas en la generación y producción de artículos para su publicación", publicado en [www.siicsalud.com](http://www.siicsalud.com).

Las instituciones educativas que se preocupan por la vitalidad de la organización deben generar conocimiento y asegurar su transmisión, por lo que la organización del conocimiento en documentos escritos es un aspecto vital para tal fin. Sin dejar de reconocer que cuando los textos escritos son claros y ordenados reflejan sin duda un pensamiento organizado que goza de esas características.

La estrategia propuesta en forma de retiros resulta una herramienta eficaz para el entrenamiento de grupos en la tarea de generar artículos científicos favoreciendo la planificación estratégica, la capacidad crítica y analítica, así como los procesos de autoevaluación.

La estrategia propuesta en forma de retiros resulta una herramienta eficaz para el entrenamiento de grupos en la tarea de generar artículos científicos favoreciendo la planificación estratégica, la capacidad crítica y analítica, así como los procesos de autoevaluación.

Teresa Castresana de Herrera  
Licenciada, Profesora Titular Consulta,  
Secretaria de Licenciaturas y Cursos,  
Facultad de Medicina,  
Universidad de Buenos Aires

### Psicosis cicloides

Sr. Editor

Me dirijo a usted para hacerle llegar un comentario acerca del libro *Psicosis cicloides. Clínica, diagnóstico y tratamiento*, de Norma Derito, Gabriela Martínez Rodríguez y Alberto Monchablón Espinosa (Grupo Guía, Buenos Aires, 2008) porque considero que esta obra resulta fundamental para el psiquiatra en formación ya que expone con total generosidad los años de experiencia asistencial y académica de este equipo dedicado al estudio y seguimiento de la clasificación de las psicosis endógenas según el marco conceptual de la escuela alemana de Wernicke-Kleist-Leonhard. Pero también es cardinal para el psiquiatra avezado, ya que no existe otra obra argentina con semejante riqueza semiológica de los trastornos bipolares no maníaco depresivos que, además, articule con los conocimientos actuales de las neuroimágenes, la neuropsicología y la psicofarmacología. Según los autores, es la visión localizacionista y categorialista la que más nos acerca a la observación clínica cotidiana

y en cada uno de los capítulos se pone de manifiesto esta consideración teórica.

En la primera parte de la obra se realiza una amena y exhaustiva revisión histórica de las psicosis cicloides y su ubicación nosográfica. También se realiza una puesta al día del concepto actual de las psicosis bipolares, que incluye la información tradicional histórica, epidemiológica, genética y fisiopatológica, pero también se exponen situaciones de gran complejidad como los trastornos bipolares no maníaco depresivos y los trastornos bipolares que cabalgan en la esquizofrenia.

En la segunda parte se realiza el abordaje de la clínica de la psicosis, sus pródromos y diagnósticos diferenciales. Dado que los autores se formaron con el discípulo dilecto de Karl Leonhard, el Dr. Helmut Beckmann, y en los últimos 25 años han tratado pacientes a través de la exhaustiva mirada clínica leonhardiana, este capítulo ofrece la oportunidad de comprender la complejidad de este cuadro tan maltratado por las clasificaciones actuales.

En la tercera parte se consideran aquellos exámenes complementarios que aportan información necesaria para el diagnóstico y pronóstico clínico: las neuroimágenes estructurales y funcionales, onda P300 y la evaluación neuropsicológica.

En la cuarta parte se realiza una revisión de los síntomas esenciales de las psicosis cicloides. El valor de este capítulo radica no solamente en la amena descripción clínica sino en el aporte de un minucioso glosario de síntomas y criterios diagnósticos operativos. Se trata de herramientas de gran valor en una actualidad científica en la que se exige sistematizar y objetivar los diagnósticos.

La quinta parte es una excelente puesta al día de la etiopatogenia. En la sexta parte se realiza la presentación de casos clínicos, producto de la extensa experiencia de los autores en la atención de pacientes en el ámbito institucional. En la séptima parte se logra plasmar el equilibrio entre evidencia y experiencia en relación con la terapéutica.

Por último, en la octava parte, la discusión y las conclusiones enriquecen la perspectiva clínica actual y ponen en evidencia la imperiosa necesidad de los autores de transmitir toda la experiencia, lo que han aprendido y sus ideas acerca de esta singular patología.

Dra. Daniela Bordalejo  
Psiquiatra, Buenos Aires, Argentina  
Coordinadora Científica Colección Trabajos Distinguidos serie Salud Mental, SIIC  
Miembro del Comité de Enlace Internacional de la Asociación Argentina de Psiquiatras (AAP)  
Cofundadora del Centro Interdisciplinario en Neuropsiquiatría (CINEP)

### *Helicobacter pylori*

Estimado Sr. Director:

Deseo hacerle llegar un comentario con relación al artículo publicado en el Volumen 17, Nº 3 "Elevada prevalencia de infección por *Helicobacter pylori* en el linfoma gástrico de tipo MALT". El trabajo señala una prevalencia de la infección por *H. pylori* de casi 90% en los casos de linfoma gástrico de bajo grado. Si bien la presencia del microorganismo puede variar de acuerdo con el grado histológico del linfoma, el nivel de infiltración local y el número de métodos empleados para su detección, es importante destacar que ninguna de las series presenta una prevalencia inferior al 50%. Este es un dato de gran valor clínico, ya que se ha demostrado que este tipo de linfoma es casi la única neoplasia que retrograda con la erradicación de *Helicobacter pylori*.

Sin más, lo saludo cordialmente

Alicia Rosso  
Médica Hematóloga  
Buenos Aires, Argentina

### Acerca de la bacteriemia persistente



Sr. Editor:

Luego de haber leído con sumo interés Salud(i) Ciencia Vol 17, Nº 2, la carta "cómo reducir la bacteriemia persistente por *Staphylococcus aureus*:",

he decidido enviarle mis comentarios al respecto.

La bacteriemia por *Staphylococcus aureus* es un hecho frecuente en la práctica médica. Existen factores relacionados con la bacteriemia persistente, como la resistencia a metilicina, la acumulación intracelular de microorganismos y la resección tardía de focos infecciosos. En el estudio mencionado se observaron dos poblaciones en diferentes períodos de tiempo. La duración de la bacteriemia y la mortalidad global en ambas poblaciones fue similar, pero en la última tendió a ser menor entre los pacientes en quienes la fuente no era vascular. En otros estudios debería evaluarse la forma de disminuir el riesgo de presentar bacteriemia persistente, así como la duración óptima del tratamiento después de haber obtenido hemocultivos negativos.

Julián Sánchez Viamonte  
Médico becario de Infectología  
Hospital "San Juan de Dios", La Plata,  
Buenos Aires, Argentina

## Instrucciones para los autores

### 1. Extensión

#### Artículos Originales y Revisiones

Presente su artículo en dos versiones u opte por una sola versión (\*):

1) La primera versión será publicada en [www.siiic.salud.com](http://www.siiic.salud.com) (ISSN 1667-9008).

El límite de extensión del texto será de 5 000 palabras.

2) La segunda versión será editada en las colecciones impresas de SIIC: *Salud(i)Ciencia* (ISSN 1667-8982), *Trabajos Distinguidos* o las que correspondan.

La extensión de la segunda versión será de 1 500 a 3 000 palabras.

Incluya el número total de palabras que contiene su trabajo al comienzo del cuerpo del texto.

Si desea adjudicarle una mayor extensión a su artículo porque evalúa que el tema lo amerita, por favor, solicítelo por correo electrónico.

Tanto para los Artículos Originales como para las Revisiones, el resumen, las palabras clave, las tablas y las referencias bibliográficas no están incluidos dentro de los límites de extensión.

(\*) **Si opta por escribir una sola versión no deberá superar las 3 000 palabras.**

### 2. Idioma

El trabajo estará escrito en español.

### 3. Autores

Incluya los datos completos del autor principal y su título académico, así como la función y el lugar donde se desempeña profesionalmente. De contar con coautores, por favor, incluya también los datos completos respectivos.

Pueden incluirse hasta seis autores.

### 4. Carta de presentación

Los artículos deberán enviarse con una carta de presentación firmada por los autores. Las cartas deberán dirigirse a:

*Prof. Rosa María Hermitte*

*Directora del Programa de Educación Médica Continua (PEMC-SIIC)*

*Sociedad Iberoamericana de Información Científica*

### 5. Resumen

El artículo se acompañará con un resumen escrito en español de alrededor de 200 palabras. Tenga en cuenta que la longitud del resumen es de especial valor para los editores y usuarios de literatura virtual.

**Abstract.** Traduzca el resumen y el título del trabajo al idioma inglés. Esto permitirá difundir su trabajo entre todos aquellos profesionales que no leen español ni portugués e ingresan diariamente a nuestro sitio.

**Si no está seguro de su traducción hágala revisar por un experto en lengua inglesa.**

**SIIC cuenta con servicio de traducción, que se pone a disposición de aquellos autores que lo requieran.**

La Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC) adhiere a los tratados internacionales de aceptación de manuscritos y, como regla, está indicado el envío del abstract por parte del autor. Por otra parte, la publicación de una versión en inglés del resumen de su trabajo le permitirá que éste sea indexado en ese idioma por las bases de datos que catalogan *Salud(i)Ciencia*, lo cual le traerá aparejada una mayor difusión en el mundo angloparlante.

**6. Título abreviado para cabeza de página (Optativo)**  
Mencione el tema principal que aborda su artículo en no más de 10 palabras.

### 7. Especialidades (Optativo)

Mencione la especialidad principal y las especialidades relacionadas con su artículo.

### 8. Esencia (Optativo)

Redacte, en no más de tres líneas, una esencia o conclusión resumida de su trabajo.

### 9. Palabras clave y siglas

Incluya hasta cinco palabras clave de su trabajo, en español o portugués e inglés, para facilitar su posterior clasificación. Estas palabras clave deben presentarse de acuerdo con *Descritores de Ciencias da Saúde (DeCS)* y *Medical Subject Headings (MeSH)*.

No se admiten siglas en el título y, en lo posible, deben evitarse en el resumen. En el texto se utilizará la menor cantidad de siglas posible. La definición completa de la sigla deberá anteponerse a su primer uso en el texto, con la excepción de las unidades de medida estándar.

**Lista alfabética de siglas.** Si las siglas son poco usuales o novedosas deberá incluir una lista alfabética y su respectiva definición.

### 10. Citas bibliográficas

Las referencias deben enumerarse en forma consecutiva de acuerdo con la cita en el texto y citadas como superíndices. Las referencias deben ser citadas todas al final del artículo según el estilo *Vancouver*.

1- Orden. Tipo de referencia: autores, título del artículo, abreviatura del título de la publicación, año, volumen, páginas.  
2- Los apellidos y las iniciales de los autores irán completos. Incluya todos si son seis autores. Si son más de seis, incluya tres autores seguidos por la abreviatura «y col.»  
3- Las abreviaturas de las revistas médicas deben escribirse de acuerdo con el *Index Medicus* ([www.nlm.nih.gov/tsd/serials/lji.html](http://www.nlm.nih.gov/tsd/serials/lji.html)) y las normas de *Vancouver*...

**Instrucciones completas en:**

[www.siiic.info/inst-castellano.htm](http://www.siiic.info/inst-castellano.htm)

Ante cualquier inquietud, comuníquese a:  
expertos.siiic@siic.salud.com o por teléfono al 0054-11-4342-4901; Fax: 0054-11-4331-3305.

Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC)

## Instruções para os autores

### 1. Extensão

#### Artigos

Apresente seu artigo em duas versões:

1) A primeira versão será publicada em [www.siiic.salud.com](http://www.siiic.salud.com) (ISSN 1667-9008).

O limite de extensão do texto será de 5 000 palavras.

2) A segunda versão será editada nas coleções impressas de SIIC: *Salud(i)Ciencia* (ISSN 1667-8982), *Trabalhos Destacados* ou as que correspondam.

A extensão da segunda versão será de 1 500 a 3 000 palavras. Inclua o número total de palavras que seu trabalho contém no começo de cada versão.

Acrescente as palavras-chaves.

Se você optar por escrever uma só versão, esta não deverá superar as 3 000 palavras.

O resumo, as palavras-chaves, as tabelas e as referências bibliográficas não estão incluídos dentro dos limites de extensão.

### 2. Idioma

O trabalho estará escrito em espanhol ou em português.

### 3. Autores

Inclua os dados completos do autor principal e seu título acadêmico, assim como a função e o lugar onde trabalha. Se contar com co-autores, por favor, inclua também os respectivos dados completos.

*Limite de autores:* para os Artigos Originais serão aceitos até 6 autores.

### 4. Carta de apresentação

Os artigos devem ser remetidos com uma carta de apresentação que deve estar assinada pelos autores.

As cartas devem ser endereçadas a:

*Prof. Rosa Maria Hermitte*

*Diretora do Programa de Educação Médica Continua (PEMC-SIIC)*

*Sociedade Iberoamericana de Informação Científica*

### 5. Resumo

O artigo será acompanhado por um resumo escrito em espanhol ou português com cerca de 200 palavras. Leve em consideração que a longitude do resumo é de especial valor para os editores e usuários de literatura virtual.

**Abstract.** Traduz o resumo e o título do trabalho ao idioma inglês. Isto vai permitir difundir seu trabalho entre todos os profissionais que não lêem espanhol nem português e diariamente acessam nosso site. A publicação de uma versão em inglês de seu resumo vai permitir que este seja indexado nesse idioma pelas bases de dados que catalogam *Salud(i)Ciencia*, o que vai lhe trazer ao mesmo tempo uma maior difusão no mundo de fala inglesa.

*Se não estiver seguro de sua tradução peça que seja revisada por um especialista na língua inglesa.*

Por outro lado, SIIC conta com um serviço de tradução, que se coloca à disposição dos autores que o requerirem.

### 6. Título abreviado para o cabeçalho de página

Mencione o tema principal que aborda seu artigo em não mais que 10 palavras.

### 7. Especialidades

Mencione a especialidade principal e as especialidades relacionadas com seu artigo.

### 8. Essência

Escreva, em não mais que três linhas, uma essência ou conclusão resumida de seu trabalho.

### 9. Palavras-chaves e siglas

Inclua pelo menos 5 (cinco) palavras-chaves de seu trabalho, em espanhol ou português e inglês, para facilitar sua posterior classificação. Estas palavras-chaves devem ser apresentadas de acordo com *Descritores de Ciências da Saúde (DeCS)* e *Medical Subject Headings (MeSH)*. São admitidas siglas padronizadas. Não são admitidas siglas no título e, no possível, devem ser evitadas no resumo. No texto se utilizará a menor quantidade possível de siglas. A definição completa da sigla deverá ser colocada antes de seu primeiro uso no texto.

**Lista Alfabética de Siglas.** Se as siglas são pouco usuais ou novas, deverá ser incluída uma lista alfabética e sua respectiva definição.

### 10. Referências bibliográficas

As referências devem ser numeradas consecutivamente por todo o texto e citadas como numerais supra-escritos. As referências devem ser todas citadas no final do artigo seguindo o estilo *Vancouver*:

- 1) Ordem: Tipo de referência, autores, título do artigo, abreviatura do título da publicação, ano, volume, páginas.
- 2) Os sobrenomes e as iniciais dos autores irão completos. Inclua todos se são seis autores. Se são mais de seis, inclua três autores seguidos pela abreviatura "e col."
- 3) As abreviaturas das revistas médicas devem ser escritas de acordo com o *Index Medicus* (<http://www.nlm.nih.gov/tsd/serials/lji.html>) e as normas de *Vancouver*
- 4) *Trabalhos não publicados, trabalhos em realização e comunicações pessoais não devem ser usados como referências mas somente mencionados no texto*
- 5) Artigos de jornal em processo editorial, artigos em livros editados e abstracts apresentados em congressos podem ser utilizados...

**Instruções completas na:**

[www.siiic.info/inst-portugues.htm](http://www.siiic.info/inst-portugues.htm)

Caso surja qualquer dúvida, comuniqué-se com [expertos.siiic@siic.salud.com](mailto:expertos.siiic@siic.salud.com), ou por telefone 0054-11-4342-4901; Fax: 0054-11-4331-3305

Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC)

## Guidelines for authors

### 1. Extension

#### Original Articles and Reviews

Submit your paper in two versions of different length or choose to submit only one (\*):

1. Long version: to be published in SIIC's website [www.siiic.salud.com](http://www.siiic.salud.com) (ISSN 1667-9008).

Long version manuscripts should not exceed 5,000 words.  
2. Short version: to be published in the printed collections of SIIC - Journal *Salud(i)Ciencia* (ISSN 1667-8982), *Trabajos Distinguidos*, *Temas Maestros*, etc.).

Short version manuscripts length is of 1,500 to 3,000 words.

If you wish to write your article in more words than the limits proposed because you believe the subject deserves it, please, ask for a length extension authorization.

The length for both the long and short versions does NOT include the abstract, the key words, the tables and figures and the bibliography.

Provide a word count at the beginning of the text.

(\*) **If you prefer to write only one version, it must not exceed 3,000 words.**

### 2. Language and style

The manuscript should be written in English. Manuscripts are then translated into Spanish by SIIC and edited both in Spanish and in English.

Authors who are unsure of proper English usage should have their manuscripts checked by someone proficiency in the English language.

Manuscripts might be rejected on the basis of poor English or lack of conformity to accepted standards of style.

If your native language is other than English you can include, if you wish, another version of your work in your native language. It would then be published in three languages.

### 3. Author/s

Include academic degrees, first names and last names of author and co-authors (if any).

Include the name and full location of the department and institution where you work.

Provide the name of the department/s and institution/s to which the research should be attributed.

No more than six co-authors may be included.

### 4. Covering letter

Manuscripts should be submitted with a covering letter that should be signed by the author and co-author/s (if any).

Letters should be addressed to:

*Prof. Rosa Maria Hermitte*

*Directora del Programa de Educación Médica Continua (PEMC-SIIC)*

*Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC)*

### 5. Abstract

Articles should be accompanied by an abstract written in English.

The abstract should consist of one paragraph of about 200 words. Have in mind that the abstract is of particular value to editors and users of computer-based literature. Provide a word count for the abstract.

If your native language is other than English you may include an abstract written in your vernacular language.

### 6. Running title (Optional)

Mention in no more than 10 words the main subject of your article.

### 7. Specialties (Optional)

Mention the main specialty and other specialties related to your manuscript.

### 8. Essence (Optional)

Provide, in no more than three lines, the essence or succinct conclusion of your article.

### 9. Key words and abbreviations

Provide up to 5 (five) key words under which the paper should be indexed. Key words should be written according to *Medical Subject Headings (MeSH)*.

Avoid abbreviations in the title. The full term for which an abbreviation stands should precede its first use in the text unless it is a standard unit of measurement.

**Alphabetical list of abbreviations.** Authors should provide an alphabetical list of the non-standard abbreviations used and the term they stand for.

### 10. References

References should be numbered consecutively throughout the text and cited as superscript numerals. References should be cited in full at the end of the article following *Vancouver* style:

- 1- Order: Type of reference (journal article, journal article in press, article in edited book, abstract), authors, article title, journal title abbreviation, year, volume, number, pages.
- 2- The names and initials of authors should be given in full. If they are six authors, they should all be included. If they are more than six, include three authors followed by *et al.*
- 3- Medical journal abbreviations should follow *Index Medicus* usage ([www.nlm.nih.gov/tsd/serials/lji.html](http://www.nlm.nih.gov/tsd/serials/lji.html)) and *Vancouver* Style.
- 4- Unpublished work, work in preparation or personal communications should not be used as references but can be mentioned in the text.
- 5- Journal article in press, articles in edited books and abstracts presented in congresses can be used.

If references link to a journal's website, SIIC may include a hyperlink to that site provided the editor's authorization.

### 11. Statistics...

**Complete guidelines in:**

[www.siiic.info/inst-ingles.htm](http://www.siiic.info/inst-ingles.htm)

For further information or inquiries, please contact [expertos.siiic@siic.salud.com](mailto:expertos.siiic@siic.salud.com) or call to telephone number (0054 11) 4342-4901; Fax: (0054 11) 4331-3305.

Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC)

Los acontecimientos científicos recomendados por la Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC) se destacan por su utilidad para la actualización de los profesionales iberoamericanos.



**ISOPOL XVII**

Universidade Catolica Portuguesa  
Porto, Portugal  
5 al 8 de mayo de 2010  
Correo electrónico: isopol2010@esb.ucp.pt  
www.siicsalud.com/scripts/detallecongreso.php/09604035



**Innovación en Cardiología y Medicina Vascolar**

Monterrey, México  
19 al 21 de agosto de 2010  
Correo electrónico: marcos.ibarra@itesm.mx  
Dirección de Internet: www.icmv.com  
www.siicsalud.com/scripts/detallecongreso.php/10222000



**XIII Congreso Latinoamericano de Infectología Pediátrica**

Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica  
Guayaquil, Ecuador  
12 al 15 de mayo de 2010  
Correo electrónico: congresos1@lamoneda.com.ec  
www.siicsalud.com/scripts/detallecongreso.php/09206001



**ESC Congress 2010**

European Society of Cardiology  
Estocolmo, Suecia  
28 de agosto al 1 de septiembre de 2010  
Correo electrónico: congress@escardio.org  
Dirección de Internet: www.escardio.org  
www.siicsalud.com/scripts/detallecongreso.php/09814000



**International Society for Gerontechnology 7<sup>th</sup> World Conference**

Simon Fraser University Gerontology Research Centre  
Vancouver, Canadá  
27 al 30 de mayo de 2010  
Correo electrónico: isg2010@sfu.ca  
www.siicsalud.com/scripts/detallecongreso.php/09o26000



**39<sup>th</sup> Annual Meeting of the American College of Clinical Pharmacology**

American College of Clinical Pharmacology  
Baltimore, Estados Unidos  
12 al 14 de septiembre de 2010  
Correo electrónico: sue@accp1.org  
Dirección de Internet: www.accp1.org  
www.siicsalud.com/scripts/detallecongreso.php/10114001



**Congreso Europeo de Otorrinolaringología Pediátrica**

Sociedad de Otorrinolaringología Pediátrica  
Pamplona, España  
5 al 8 de junio de 2010  
Correo electrónico: espo2010@viajeseci.es  
Dirección de Internet: www.espopamplona2010.com  
www.siicsalud.com/scripts/detallecongreso.php/09928000



**The World Congress on Controversies in Gastroenterology & Liver Diseases (C-GOLD)**

Berlín, Alemania  
23 al 26 de septiembre de 2010  
Correo electrónico: info@comtecmed.com  
www.siicsalud.com/scripts/detallecongreso.php/09513002



**10<sup>o</sup> Encuentro Sociedad Latinoamericana de Rehabilitación de la Cara y Prótesis Bucomaxilofacial**

Sociedad Latinoamericana de Rehabilitación de la Cara y Prótesis Bucomaxilofacial  
La Habana, Cuba  
15 al 18 de junio de 2010  
Correo electrónico: mcimeq@infomed.sld.cu  
Dirección de Internet: www.sld.cu/sitios/protesis  
www.siicsalud.com/scripts/detallecongreso.php/10111003



**36<sup>th</sup> Annual Meeting ISPAD**

International Society for Pediatrics and Adolescent Diabetes  
Buenos Aires, Argentina  
27 al 30 de octubre de 2010  
Correo electrónico: secretariat@ispad.org  
Dirección de Internet: www.ispad.org  
www.siicsalud.com/scripts/detallecongreso.php/10118002



**26<sup>th</sup> International Papillomavirus Conference and Clinical Workshop**

International Papillomavirus Society  
Montreal, Canadá  
3 al 8 de julio de 2010  
Correo electrónico: info@iseventsolutions.com  
Dirección de Internet: www.ipvsoc.org  
www.siicsalud.com/scripts/detallecongreso.php/09309000



**The 13<sup>th</sup> World Congress on Controversies in Obstetrics, Gynecology & Infertility**

ComtecMed  
Berlín, Alemania  
4 al 7 de noviembre de 2010  
Correo electrónico: cogi@comtecmed.com  
www.siicsalud.com/scripts/detallecongreso.php/09907029



**ICO 2010**

IASO/OIT  
Estocolmo, Suecia  
11 al 15 de julio de 2010  
Correo electrónico: ico2010@iaso.org  
Dirección de Internet: www.iaso.org  
www.siicsalud.com/scripts/detallecongreso.php/09617000



**14<sup>th</sup> Asian Oceania Congress of Endocrinology**

Malaysian Endocrinology & Metabolic Society  
Kuala Lumpur, Malasia  
1 al 5 de diciembre de 2010  
Correo electrónico: aoce2010@console.com.my  
www.siicsalud.com/scripts/detallecongreso.php/09112000



## Un remedio mal administrado precipita el fin de Mariano Moreno

De *Vida y memorias del Dr. D. Mariano Moreno*, por su hermano D. Manuel Moreno. Imprenta de J.M'Creery, Londres, 1812. Ejemplar conservado en la Biblioteca Nacional de Buenos Aires.

*En la historia de la Revolución hispanoamericana, pocos hombres políticos tuvieron carreras tan meteóricas como la del argentino Mariano Moreno (1779-1811), secretario de la Primera Junta de Gobierno de Buenos Aires, muerto en altamar mientras encabezaba la primera misión diplomática de su país a Gran Bretaña. Su hermano Manuel, que lo acompañaba, estuvo junto a él hasta el momento del desenlace, y publicó más tarde en Londres (1812) una biografía del apasionado tribuno.*

“Desde antes de embarcarse, la salud del doctor Moreno se hallaba grandemente injuriada por la incesante fatiga en los asuntos políticos. Los últimos disgustos abatieron considerablemente su espíritu y la idea de la ingratitud se presentaba de continuo a su imaginación, con una fuerza que no podía menos de perjudicar su constitución física. En vano era que la reflexión ocurría a aliviar las fuertes impresiones causadas en su honor por el ataque injusto de las pasiones vergonzosas de sus contrarios. La extrema sensibilidad le hacía insoportable la más pequeña sombra de la irregularidad absurda que se atribuía oscuramente a sus operaciones.

“El doctor Moreno vio venir su muerte con las serenidad de Sócrates. Ya a los principios de la navegación, le pronosticó su corazón este terrible lance. *‘No sé qué cosa funesta se me anuncia en mi viaje’* –nos decía con una seguridad que nos consternaba. No pudiendo proporcionarse a sus padecimientos ninguno de los remedios del arte, ya no nos quedaba otra esperanza de conservar sus preciosos días, que en la prontitud de la navegación; más por desgracia tuvimos ésta extraordinariamente morosa, y todas las instancias hechas al capitán para que arribase al Janeiro (*Río de Janeiro*) o al Cabo de Buena Esperanza, no fueron escuchadas.

“Después de esto, el doctor Moreno se entregó tranquilamente a su duro destino. A las cuidadosas atenciones que le pagaba nuestra amistad y respeto, correspondía con una suavidad admirable, pero con el triste desengaño de que serían sin efecto. En el momento en que escribo estas líneas, todavía las lágrimas que corren de mis ojos vienen a perturbar mi razón; igual tributo pagarán a la memoria de este recomendable ciudadano todos aquellos que están animados de los deseos de la libertad de América.

“Su último accidente fue precipitado por la administración de un remedio que el capitán de la embarcación le suministró imprudentemente y sin nuestro conocimiento.

“A esto siguió una terrible convulsión, que apenas le dio tiempo para despedirse de su patria, de su familia y de sus amigos. Aunque quisimos estorbarlo desamparó su cama ya en este estado, y con visos de mucha agitación, acostado sobre el piso solo de la cámara, se esforzó en hacernos una exhortación admirable de nuestros deberes en el país en que íbamos a entrar, y nos dio instrucciones del modo que



Facsimil de la portada del libro de Manuel Moreno sobre su ilustre hermano, en el que se relata la muerte de éste a bordo de la fragata inglesa *La Fama*.

debíamos cumplir los encargos de la comisión, en su falta. Pidió perdón a sus amigos y enemigos de todas sus faltas; llamó al capitán y le recomendó nuestras personas; a mí en particular me recomendó, con el más vivo encarecimiento, el cuidado de su esposa inocente –con este dictado la llamó muchas veces. El último concepto que pudo producir, fueron las siguientes palabras: *‘¡Viva mi patria aunque yo perezca!’* Ya no pudo articular más.

“Tres días estubo en esta situación lamentable: murió el 4 de marzo de 1811, al amanecer, a los veinte y ocho grados y siete minutos sur de la línea, en los 32 años, 6 meses y un día de su edad. Su cuerpo fue puesto en el mar, a las cinco de aquella misma tarde, después de haberle tributado las demostraciones compatibles con nuestra situación.”

### Política preventiva

De *La Gazeta de Buenos Aires*, 16 de septiembre de 1810.

*La lucidez con que Moreno y su grupo encararon las necesidades de la naciente Revolución, y la prudencia con que afrontaron las relaciones del nuevo gobierno con las grandes potencias, están bien demostradas en este párrafo, suscitado por las injerencias de un marino inglés en los acontecimientos de entonces.*



Portada de un número extraordinario de *La Gazeta de Buenos Aires*, el periódico fundado por Moreno, en el que se reproduce el decreto de supresión de títulos y honores, motivado por el comportamiento adulatorio de cierto militar hacia el presidente de la Junta, Cornelio Saavedra

“Los pueblos deben estar siempre atentos a la conservación de sus intereses y derechos, y no deben fiar sino de sí mis-

mos. El extranjero no viene a nuestro país a trabajar en nuestro bien, sino en sacar cuantas ventajas pueda proporcionarse. Recibámoslo enhorabuena, aprendamos las mejoras de su civilización, aceptemos las obras de su industria y franquémosle los frutos que la naturaleza nos reparte a manos llenas, pero miremos sus consejos con la mayor reserva, y no incurramos en el error de aquellos pueblos inocentes que se dejaron envolver en cadenas, en medio del embelesamiento que les habían producido los chiches y abalorios. Aprendamos de nuestros padres, y que no se escriba de nosotros lo que se ha escrito de los habitantes de la antigua España con respecto a los cartagineses que la dominaron:

*‘Libre, feliz España, independiente, se abrió al cartaginés incautamente: viéronse estos traidores fingirse amigos, para ser señores; y el comercio afectado, entrar vendiendo por salir mandando.’*”