

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

Quimioembolización del cáncer oral: análisis de 100 pacientes consecutivos

Johann Wolfgang Goethe-University Medical School Frankfurt am Main, Frankfurt am Main, Alemania



Artículo breve escrito por el autor para la edición en papel. El artículo amplio se publica en www.siiic.com/dato/dat039/04713013.htm



Adorján F. Kovács, Columnista Experto de SIIC
Assistant professor, Department of Maxillofacial Plastic Surgery, Johann Wolfgang Goethe-University Medical School Frankfurt am Main, Frankfurt am Main, Alemania

Abstract

Chemoembolization for cancer in the head and neck is a challenge. Due to local characteristics and risks, it was used very rarely in the past. By the combination of antineoplastic activity and embolizing effect in the same pharmacoon, a routine usage seemed to be possible. A cisplatin suspension in normal saline (5 mg in 1 ml) with precipitation of microembolizing cisplatin crystals and without additional pharmacoons was prepared. Cisplatin dosage was 150 mg/m², maximum absolute dose 300 mg, maximum amount of fluid 60 ml. Hundred consecutive patients with previously untreated squamous cell carcinomas of the oral cavity and the anterior oropharynx could be treated in a neoadjuvant setting with superselective chemoembolization using the cisplatin suspension. Compliance has been excellent. Overall response (CR + PR) after one cycle has been 73%, with 18.5% pathological complete remissions. Measurable acute systemic toxicity has been very low (grade I WHO). Post-embolization syndrome, especially swelling, had to be observed carefully. There have been 3.5% interventional and 9% local complications. These complications could be significantly reduced when chemoembolization was executed only in cancers of the oral tongue, the floor of the mouth, and the mandibular alveolar ridge. As a conclusion, chemoembolization in the head and neck area can be carried out routinely and safely using this method, and is highly effective. High local and low systemic cisplatin dose could be confirmed pharmacologically. Further investigation is mandatory to assess potential in local control and survival.

Resumen

La quimioembolización para el cáncer de cabeza y cuello es un desafío. Debido a las características y riesgos locales fue utilizada raramente en el pasado. La combinación de actividad antineoplásica y efecto embolizante en el mismo fármaco puede hacer posible su uso rutinario. Se preparó una suspensión de cisplatino en solución salina normal (5 mg en 1 ml) con precipitación de cristales de cisplatino microembolizantes. La dosis de cisplatino fue de 150 mg/m², dosis máxima absoluta 300 mg, máxima cantidad de líquido 60 ml. Se trataron cien pacientes consecutivos con carcinomas de células escamosas de la cavidad oral y orofaringe anterior, sin tratamientos previos con terapia neoadyuvante, con quimioembolización superselectiva con la suspensión de cisplatino. La aceptación fue excelente. La respuesta conjunta (remisión completa más remisión parcial) después de un ciclo fue del 73% con 18.5% de remisión completa anatomopatológica. La toxicidad sistémica aguda cuantificable fue muy baja (grado I de OMS). El síndrome posembolización, especialmente tumefacción, se pesquisó cuidadosamente. Hubo 3.5% de complicaciones relacionadas con la intervención y 9% locales. Estas complicaciones pudieron reducirse significativamente cuando se efectuó la quimioembolización sólo en las neoplasias de la lengua, piso de la boca y borde alveolar mandibular. En conclusión, con este método es posible llevar a cabo la quimioembolización en el área de la cabeza y cuello en forma segura y de rutina, con elevada eficacia. Las dosis altas y bajas de cisplatino sistémico pueden ser confirmadas farmacológicamente. Es necesario la realización de mayores investigaciones para valorar el control local y la supervivencia.

Introducción

La quimioembolización se utiliza con elevada eficacia principalmente en el carcinoma hepatocelular y las metástasis hepáticas del cáncer colorrectal¹. El fundamento es el aumento en la ventaja regional mediante la disminución o cese del flujo sanguíneo con microcápsulas² o agentes embolizantes,³ lo que produce mayor tiempo de permanencia tumoral, mejora en el efecto de primer paso de la droga y también necrosis hipóxica. La embolización con microcápsulas de drogas o mezclas de drogas y agentes embolizantes es posible y segura debido a que los vasos hepáticos tienen un diámetro bastante grande, alto flujo y las metástasis y el tejido hepático están alimentados por diferentes sistemas circulatorios con bajo riesgo de exposición del tejido sano.⁴ Además de la desventaja de la producción técnica complicada de agentes embolizantes, hay obstáculos extremos en lo que concierne a la aplicación de este método de detención temporaria completa del flujo sanguíneo en el área de la cabeza y cuello: necrosis local intolerable y daño ocular y de los ganglios nerviosos vía anastomosis. Debido a estos hechos, el uso de quimioembolización fue ocasional en la región de cabeza y cuello hasta la fecha.

Aun sin agentes embolizantes, la quimioterapia local, aunque utilizada por décadas, también tiene muchas desventajas en el área de cabeza y cuello, principalmente por las complicaciones del catéter y los efectos adversos secundarios a la extravasación de los agentes antineoplásicos.⁵ Un 11% de fracasos en la cateterización (principalmente retrógradas desde la arteria temporal a la arteria carótida externa), 8% de dislocaciones del catéter, 15% de inflamaciones locales y 4% a 6% de complicaciones neurológicas como cefaleas, apoplejías, parestias faciales, tornan la quimioterapia intraarterial poco atractiva. Teóricamente, como se demostró en modelos animales,⁶ el método tiene no obstante la gran ventaja de lograr concentraciones más altas de las drogas en los tumores. El cisplatino demostró ser el agente más efectivo,⁷ permite la perfusión rápida debido a su relativa falta de especificidad de fase celular. Robbins y col. traspusieron la denominada "quimioterapia de dos rutas" (cisplatino intraarterial y su neutralización sistémica con tiosulfato de sodio endovenoso) de su uso abdominal a la región de cabeza y cuello.⁸ El empleo de técnicas modernas más sofisticadas como la cateterización transfemoral con sistemas de catéteres pequeños, control angiográfico y administración superselectiva de altas dosis de cisplatino (150 mg/m² de superficie corporal), combinadas con la neutralización periférica, redujo las complicaciones y los efectos adversos. Gracias a estos métodos, se incrementan el aclaramiento plasmático y el objetivo de la droga. Los compartimientos sensibles, como hueso,

Recepción: 17/2/2004 - Aprobación: 26/9/2004

Enviar correspondencia a: Dr. Adorján F. Kovács. Uniklinik Haus 21, Theodor-Stern-Kai 7, D - 60590 Frankfurt am Main, Alemania.

médula ósea, intestino y riñones, están protegidos de los efectos tóxicos de la droga. Dado que las arterias lingual y facial son vasos pequeños tienen un flujo bajo (casi 120 ml/min), lo cual aumenta además el blanco de la droga. El enfoque terapéutico fue la preservación del órgano (combinada con radioterapia paralela) o paliativo.

La alta efectividad y la baja toxicidad aguda sistémica comunicadas de la quimioterapia local intraarterial instan al uso más amplio de este método, especialmente si se considera la elevada mortalidad por cánceres de cabeza y cuello, provocada principalmente por recaídas locales. De este modo, una modalidad terapéutica que se concentre en el problema local suscita gran interés en esta patología. Desde 1996, la quimioterapia intraarterial se utilizó ampliamente (más de 250 pacientes) en el marco de la terapia neoadyuvante preoperatoria en el Departamento de Cirugía Plástica Maxilofacial de Frankfurt am Main, Alemania.⁹⁻¹³ La toxicidad sistémica y local pudieron reducirse a casi cero.

Desde el año 2000 se introdujo un formato de dosificación de cisplatino que combina las ventajas descritas más arriba (altas dosis, quimioembolización, elevada respuesta, baja toxicidad, uso de antagonista) sin las desventajas.¹²⁻¹⁵ En este artículo se presentan los resultados clínicos y experimentales de esta novel terapéutica, que llevó a la utilización de rutina de la quimioembolización en cien pacientes consecutivos con cáncer de cabeza y cuello.

Pacientes y métodos

Pacientes y diseño del estudio

Se reclutaron en forma prospectiva 100 pacientes con diagnóstico confirmado histológicamente de carcinoma de células escamosas primario, no tratado previamente, de cavidad oral y orofaringe anterior para el tratamiento con quimioembolización intraarterial neoadyuvante (relación hombres/mujeres: 69/31; edad media: 60.5 años; criterios de respuesta de acuerdo con el Eastern Cooperative Oncology Group [ECOG]:¹⁶ 0 en 41, 1 en 44, 2 en 15 individuos; grados II en 90 y grado III en 10 casos). Se determinó la distribución del tamaño tumoral clínico (cT), la clasificación de ganglios linfáticos regionales clínicos (cN), y estadios clínicos (cSt) de acuerdo con el UICC: clasificación de tumores malignos (TNM)¹⁷ (figuras 1 a 3).

Los sitios de ubicación de los tumores fueron: el piso de la boca (40%), la lengua (27%), el paladar blando (13%), la encía

Figura 1. Clasificación tumoral clínica (cT) y anatomopatológica (pT) en 100 pacientes tratados con quimioembolización y 81 pacientes operados.

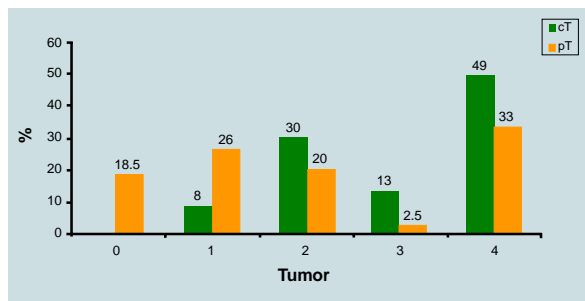


Figura 2. Clasificación regional ganglionar clínica (cN) y anatomopatológica (pN) en 100 pacientes tratados con quimioembolización y 81 pacientes operados.

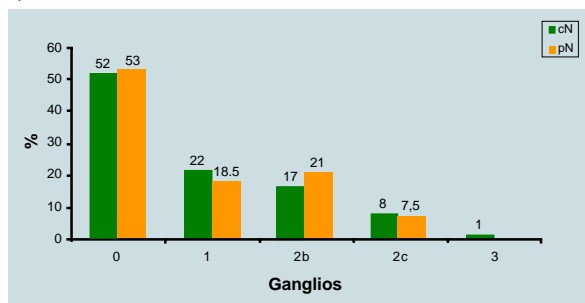
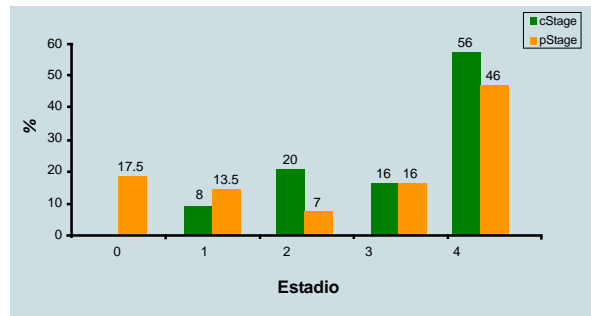


Figura 3. Estadificación clínica (cStage = estadio c) y anatomopatológica (pStage = estadio p) en 100 pacientes tratados con quimioembolización y 81 pacientes operados.



del proceso alveolar mandibular (12%), el sulcus vestibular inferior (4%), el trigono retromolar (2%) y la encía maxilar y labio (cada sitio, 1%). El 43% de estos tumores involucraban la línea media. Los exámenes para la estadificación incluyeron la historia del paciente, inspección, palpación, ecografía y tomografía computada del cuello, radiografía de tórax y tomografía por emisión de positrones (PET) de cuerpo entero; esta última fue decisiva para la estadificación del cuello. Se obtuvieron la aprobación ética por el comité de ética local y el consentimiento informado antes del inicio de la quimioterapia y otros procedimientos terapéuticos (cirugía, quimiorradiación). El único criterio de exclusión fue la presentación de insuficiencia renal grave.

Preparación de una suspensión acuosa de cristales de cisplatino para la aplicación intraarterial

El cisplatino (Medac GmbH, Hamburgo, Alemania) está disponible en ampollas monodosis que contienen un polvo liofilizado blanco amarillento estéril con 50 mg de cisplatino (fármaco), 450 mg de cloruro de sodio, 500 mg de manitol y ácido clorhídrico (adyuvantes). La dosis individual para los pacientes fue de 150 mg/m².¹⁸ La superficie corporal se calculó por la fórmula empírica de Du Bois,¹⁹ limitada a un valor de 2 m² referido a 300 mg de cisplatino. Las suspensiones de cisplatino se prepararon en forma individual en un área de preparación centralizada para drogas citotóxicas en el Departamento de Farmacia de Johann Wolfgang Goethe University Medical School, en condiciones asépticas mediante un banco de trabajo de flujo laminar vertical (de acuerdo con DIN 12950) así como un software para controlar la preparación por el peso (Cypro 2.0 ars pharmaceutica Gesellschaft für klinisches Wissenschaftsmanagement und Softwarelösungen mbH, Hamburgo, Alemania). La droga liofilizada se reconstituyó con cloruro de sodio al 0.9% (Isotone Kochsalzlösung, Braun Melsungen, AG, Melsungen, Alemania) produciéndose una mezcla amarilla de 10 ml con una concentración final de 5 mg/ml. La mezcla se agitó hasta que el polvo quedó suspendido sin partículas macroscópicamente visibles. La suspensión del número de ampollas necesarias se transfirió con una cánula (18 G) en dos jeringas estériles descartables de 50 ml (Perfusion Pastipak, Becton Dickinson, Heidelberg, Alemania). Las jeringas se cubrieron para protegerlas de la luz. Si bien los datos fisicoquímicos de las soluciones de cisplatino indican una estabilidad de hasta 28 días,²⁰ se decidió establecer el tiempo máximo de expiración en 8 horas a temperatura ambiente para limitar la producción de cristales no reproducibles. Las jeringas listas para utilizar se etiquetaron con el nombre del paciente, dosis, día de administración, tiempo de expiración y la nota "por favor, agítese antes de usar".

Características farmacológicas de la suspensión acuosa de cristales de cisplatino

El método de preparación dio como resultado un monocomponente, una suspensión acuosa sumamente concentrada de cisplatino con precipitación de cristales. Las propiedades fisicoquímicas (por ejemplo distancias PtPt, análisis de vibración molecular) de los cristales de cisplatino que se forman en soluciones congeladas, se describieron previamente.²¹ La estabilidad del complejo de cisplatino está farmacológicamente asegurada en

una suspensión debido a que el cloruro de sodio es utilizado en una elevada concentración en este tipo de dosificación. El líquido resultante es una solución con cloruro de sodio al 5.4%. Se ha informado que las soluciones hipertónicas de cloruro de sodio no tienen efecto sobre la farmacocinética del cisplatino.²² Se supuso que la osmolalidad fue mayor que la de una solución acuosa (casi 285 mOsm/kg),²³ pero no pudo medirse debido a la presencia de precipitados cristalinos. La osmolalidad teórica de la suspensión descrita se calculó en aproximadamente 2 130 mOsm/kg. La valoración microscópica de los diámetros de las partículas en la suspensión acuosa de cristales de cisplatino mostró cristales en forma de varilla de 3 x 8 µg, la aglutinación regular de estos cristales formó partículas de 30 x 50 µg. La relación partículas pequeñas a grandes fue 100/1. En las soluciones donde se formaron precipitados, la redisolución se produjo muy lentamente con el calentamiento a temperatura ambiente.²⁴ A 40°C, el tiempo de redisolución fue de casi 20 a 30 minutos.²⁵

Tratamiento de quimioembolización

En el primer día de intervención, los pacientes recibieron 74 mg de dolasetron y 500 mg de prednisolona endovenosa por la mañana. Subsecuentemente se administró 1.5 litro de una solución hidroelectrolítica (con 20 mEq de cloruro de potasio) en infusión endovenosa en un periodo de 2 horas. Luego se realizó la cateterización transcutánea de la arteria femoral derecha con un catéter de 4 french que contenía un microcatéter coaxial. Se efectuó la visualización superselectiva del vaso de alimentación del tumor y se valoró su capacidad en volumen mediante radioscopia con un medio de contraste. No fue necesario llevar a cabo prueba de provocación debido a que la angiografía en estas áreas proporciona generalmente suficiente información. Posteriormente se infundieron 150 mg/m² de cisplatino (dosis máxima absoluta 300 mg, dosis mínima 225 mg), suspendido como se mencionó anteriormente (máxima cantidad de líquido, 60 ml; cantidad mínima, 40 ml), con presión controlada por medio de una jeringa manual. En todos los casos, la estasis del flujo dentro de los capilares periféricos del tumor pudo evidenciarse mediante radioscopia.

Para la analgesia se administraron 0.1 a 0.4 ml de fentanilo y 1 a 2.5 mg de droperidol en forma endovenosa antes del inicio de la terapia. En casos de odontalgias, principalmente observadas durante la perfusión de la arteria maxilar, la aplicación de una inyección de 1 ml de una dilución 1:10 de lidocaína-HCL al 1% en la arteria perfundida fue capaz de bloquear el dolor. Con una demora de 10 segundos, se administró en paralelo una infusión endovenosa de 9 g/m² de tiosulfato de sodio. La aplicación de la suspensión de cisplatino se completó un máximo de 3 horas después de la preparación. Posteriormente se infundieron nuevamente 1 000 ml de solución hidroelectrolítica con 20 mEq de cloruro de potasio (forma endovenosa, 5 horas luego del tratamiento). Se repitió la administración de 500 mg de prednisolona endovenosa al final de la tarde, con una repetición ulterior por un máximo de 3 días de acuerdo con la tumefacción local.

El día posterior a la intervención los pacientes fueron hiperhidratados con 3 000 ml de una solución con dos tercios de electrolitos, recibieron profilaxis para trombosis con heparina subcutánea (y dolasetron endovenoso si fue necesario); se indicó analgesia de rutina con goteo de metamizol. Se efectuaron análisis de laboratorio de rutina en días alternos y se compararon con los valores pretratamiento. Se registraron los efectos adversos de los ciclos acorde con la OMS²⁶ y se decidió suspender el estudio en caso de toxicidad de grados III o IV; se planeó al menos un ciclo.

Tres semanas después, se evaluó la magnitud de la respuesta local por medio de la valoración clínica (inspección y palpación) y tomográfica (CR = remisión completa, desaparición completa de la masa tumoral local; PR = remisión parcial, resolución parcial de la masa tumoral local en más del 50%; SD = enfermedad estable, reducción parcial de la masa tumoral local en menos del 50% o estabilidad de ésta; PD = enfermedad progresiva, crecimiento del tumor en más del 25%) y se programó la cirugía.

Debido a que la cirugía se consideró una importante modalidad terapéutica, no necesariamente se pretendió la remisión completa. Las repeticiones regulares de ciclos para lograr este

Tabla 1. Arterias utilizadas para la cateterización superselectiva y quimioembolización.

Arteria utilizada	Número de pacientes
Arteria lingual	53
Arteria facial	20
Arteria maxilar	11
Arteria sublingual	5
Arteria alveolar inferior	3
Arteria mentoniana	3
Arteria lingual profunda	2
Arteria carótida externa	2
Arteria occipital	1
Total	100

objetivo parecen provocar demasiada presión a los pacientes que deben someterse a tratamientos multimodales. Los individuos se enrolaron para la cirugía si estaban en condiciones de recibir anestesia o la resección no amenazaba órganos vitales. Esta valoración se realizó antes del comienzo de cualquier terapia. Los pacientes que no fueron tratados con cirugía recibieron radiación o quimioterapia.

La cirugía se realizó de acuerdo con las reglas generalmente aceptadas (resección radical del tumor primario con márgenes sanos, disección cervical radical modificada ipsilateral [MRND] con preservación de la vena yugular, el músculo esternocleidomastoideo y el nervio accesorio en caso de cuello clínicamente positivo, disección cervical suprahoidea selectiva contra lateral [SHND] de los dos niveles superiores del cuello en caso de localización tumoral en la línea media). Los pacientes con clasificación cN0 fueron sometidos a disección del ganglio centinela (SND). El tratamiento adyuvante posquirúrgico consistió en radiación o quimiorradiación sobre la base del resultado histológico, contraindicaciones para docetaxel y acuerdo del paciente; el régimen preciso se describió en otro lado.¹¹ A los individuos que no pudieron ser operados se les ofreció quimiorradiación con preservación de órgano (71.3 Gy para el tumor primario, 51.3 Gy para el cuello, 5 ciclos de docetaxel a 20 mg/m² de superficie corporal) o radiación (si había contraindicaciones para el docetaxel).

Durante este estudio se planificó lograr una base farmacológica racional para la quimioterapia intraarterial en seres humanos. Las concentraciones tumorales y plasmáticas de cisplatino y tiosulfato de sodio se compararon por medio de microdiálisis²⁷ en 10 y 6 pacientes con cáncer oral tratados con una perfusión intraarterial de solución de cisplatino (150 mg/m² en 500 ml de ClNa al 0.9%) o con quimioembolización con una suspensión de cisplatino cristalino (150 mg/m² en 45-60 ml de ClNa al 0.9%), respectivamente. El catéter para microdiálisis se colocó en el tumor por medio de la vía submentoniana y el catéter intraarterial en la arteria de alimentación del tumor. El cisplatino se administró rápidamente a través del catéter intraarterial y el tiosulfato de sodio (9 g/m²) en forma endovenosa. La infusión de tiosulfato de sodio (STS) comenzó 10 segundos después de la infusión de cisplatino. La principal ventaja del método es la medición continua. No fue necesaria la realización de biopsias. Puede obtenerse más información en el artículo de Tegeeder y col.²⁸

Los criterios de valoración principal fueron la remisión clínica e histológica y los efectos adversos de la quimioembolización. El final del seguimiento fue en diciembre de 2003.

Resultados

Aceptación

Todos los pacientes (100%) recibieron un ciclo completo de quimioembolización intraarterial. La aceptación de la terapia fue excelente. La duración de la inyección al final de la intervención neurorradiológica fue de entre 60 y 90 segundos. La tolerancia de la quimioembolización fue buena y la dosis de analgésicos fue suficiente, aunque los pacientes comunicaron una sensación de dolor quemante corto en el área embolizada. En 12 enfermos, los ciclos se repitieron una vez cuando el tumor no fue operable. Las arterias preferidas para la cateterización superselectiva fueron las linguales y faciales (tabla 1). En la arteria maxilar, se evitó la

Figura 4. Respuesta clínica en 100 pacientes luego de un ciclo de quimioembolización. CR = remisión completa, PR = remisión parcial, SD = enfermedad estable, PD = enfermedad progresiva.

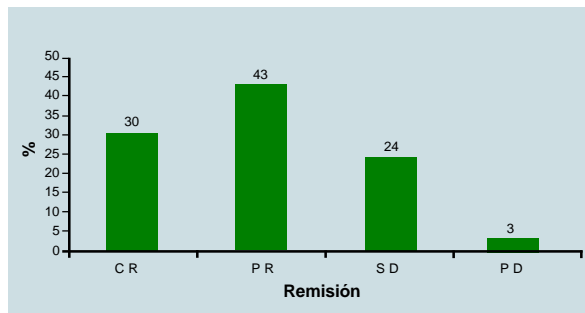
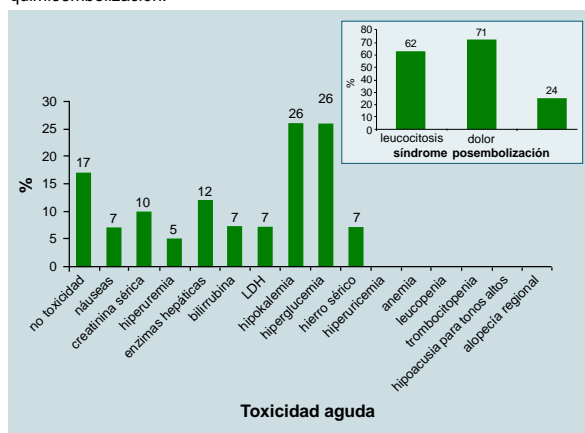


Figura 5. Toxicidad aguda medida en 100 pacientes luego de un ciclo de quimioembolización.



embolización de la arteria menígea media. Esto se logró por la colocación cuidadosa del microcatéter distalmente a la bifurcación.

Complicaciones de la intervención

Se realizaron 112 intervenciones con 4 complicaciones relacionadas con la intervención (3.5%). Dos pacientes sufrieron apoplejías causadas probablemente por la movilización de placas ateroscleróticas por el catéter. El tratamiento lítico inmediato produjo remisiones completas después de varios días en ambos casos. Hubo dos complicaciones asociadas con la venopuntura femoral transcutánea: 6 días después de la intervención, un paciente presentó un hematoma escrotal que fue tratado en forma conservadora y experimentó la reabsorción luego de 15 días; un enfermo mostró signos de embolismo de la pierna izquierda el día de la intervención; desde hace tres años tiene una prótesis aortofemoral y el tratamiento con heparina fue rápidamente efectivo.

Respuesta

Las remisiones clínicas locales después de un ciclo de quimioembolización intraarterial se pueden observar en la figura 4. La respuesta global (CR + PR) después de un ciclo fue del 73%. La figura 1 muestra la efectividad del método, especialmente en los tumores T1-T3. En los tumores T4, la respuesta fue limitada por el compromiso óseo. Se logró un 18.5% de remisiones completas anatomopatológicas después de un ciclo. Muchos de los tumores pT1 simplemente mostraron pequeños nidos tumorales siguientes a la quimioembolización.

La figura 2 evidencia la superselectividad del método: la clasificación ganglionar no cambió luego de la quimioembolización. La figura 3 evidencia el concepto de "estadios menores". Debido a la efectividad local de la quimioembolización, principalmente los estadios menores tuvieron un beneficio cuantificable, mientras que los estadios que dependían de la clasificación ganglionar (3 y 4) no cambiaron demasiado. Sin embargo, esta consideración, se refiere sólo a los cambios detectables por exámenes clínicos e histológicos.

Toxicidad aguda

La muy baja toxicidad sistémica aguda de la quimioembolización (principalmente grado 1 de la OMS) se muestra en la figura 5. Se observó leve hiperglucemia hasta 140 mg/dl que desapareció luego de 6 días. Los síntomas locales de dolor y tumefacción combinados con leucocitosis afebril (hasta 19 000 glóbulos blancos/mm³) fueron similares al conocido "síndrome posembolización". La tumefacción de la mejilla y la lengua fue blanda y desapareció después de 10 días. Ante la aparición de deterioro en la deglución, se aseguró la nutrición enteral mediante una sonda gástrica. El dolor moderado (grado II) se trató con goteos de metamizol y tramadol y la superinfección dolorosa de las áreas epidermolíticas tumefactas de la mucosa oral con un antibiótico oral (clindamicina) durante 5 días.

La leucocitosis no recibió tratamiento y se normalizó luego de 10 días. La estadía en guardia fue de entre 3 y 17 días (media 9 días) lo cual fue necesario para el financiamiento del proceso de intervención bajo las condiciones de regulación hospitalaria de Alemania. Se aconseja una observación en guardia de 3 días debido a que la tumefacción alcanza su pico en ese momento. El control ambulatorio fue posible generalmente después de ese lapso.

Complicaciones locales

Hubo 10 complicaciones locales (9%). En los primeros 49 pacientes con 58 intervenciones de quimioembolización, se encontraron 3 parálisis temporales del nervio facial y 4 necrosis cutáneas faciales (áreas de la mejilla y mentón) ambas debido a la desembocadura de los cristales de cisplatino en la arteria menígea media (desde la arteria maxilar) o de las colaterales cutáneas de los vasos de alimentación del tumor. La recuperación de la función del nervio tomó 3 meses con pequeñas secuelas de la rama frontal.

La necrosis cutánea no produjo daño a los pacientes porque las áreas de la piel debieron ser ressecadas durante la cirugía con márgenes sanos de seguridad. La extravasación puede esperarse en los tumores de trigono retromolar, paladar blando y maxilar, en los cuales es necesaria la cateterización de la arteria maxilar. Entre otras complicaciones se mencionan dos traqueotomías debido a tumefacción extrema de la región facial inferior, lengua y cuello al segundo día luego de la quimioembolización; el tubo se removió después de 3 días sin dificultades ni secuelas.

En los siguientes 51 pacientes con 54 intervenciones no se produjeron complicaciones excepto una traqueostomía en una mujer muy obesa con tumefacción moderada submentoniana que fue suficiente como para provocar disnea.

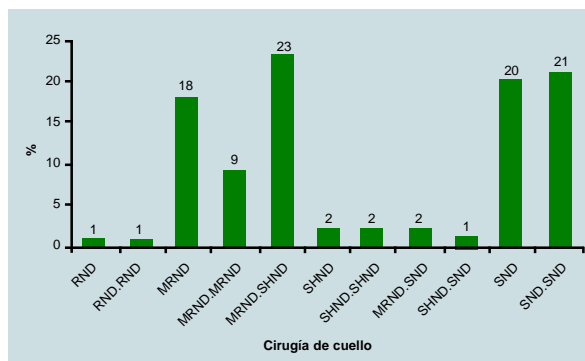
En estos enfermos, la quimioembolización se llevó a cabo exclusivamente en tumores de la lengua, piso de la boca, y borde alveolar mandibular, donde se comprobó la seguridad de la quimioembolización (figura 6). Esto significa que la tasa de complicaciones pudo ser reducida de un 15% en la primera mitad de los pacientes a un 2% en la segunda mitad.

Tratamientos ulteriores y resultados preliminares

Ochenta y uno por ciento de los pacientes fueron operados en forma radical. Las resecciones radicales y las complicaciones posoperatorias no fueron influidas por la quimioterapia preoperatoria. En la figura 7 se muestran los tipos de cirugía del cuello. No fue posible operar al 19% de los enfermos debido a la no resecabilidad de los tumores primarios o a las malas condiciones generales de salud. Seis pacientes presentaron un estado general inicial tan malo que sólo se repitió el tratamiento para el control local, mientras que 13 enfermos que no fueron sometidos a cirugía estuvieron en condiciones de recibir radiación o quimiorradiación. Treinta y cuatro pacientes operados no recibieron terapia adyuvante luego de la cirugía (pequeños tumores primarios, sin evidencia histológica de enfermedad en el cuello, denegación); 47 se sometieron a radiación adyuvante (n = 15) o quimiorradiación adyuvante (n = 32). Los primeros resultados de la quimiorradiación adyuvante ya fueron comunicados.¹¹

En el período entre mayo de 2000 y diciembre de 2003, fallecieron 36 pacientes (36%), 12 muertes no se relacionaron con la neoplasia. Se produjeron 13 recaídas locales, 3 regionales y 7 a distancia.

Figura 7. Distribución de la cirugía de cuello en 81 pacientes tratados con quimioembolización.



Referencias: RND = disección cervical (ND) radical, MRND = ND radical tipo III modificada, SHND = ND suprahioides, SND = disección del ganglio centinela; MRND, SHND = MRND ipsilateral y SHND contralateral y así sucesivamente.

Figura 6. Áreas de uso seguro para la quimioembolización: lengua, piso de la boca, borde alveolar mandibular (amarillo).



Concentración de cisplatino

Luego de la embolización, las áreas bajo la curva (AUC) en el tumor y las concentraciones tumorales máximas del cisplatino fueron casi 5 veces mayores que las alcanzadas después de la perfusión intraarterial con la solución de cisplatino (concentración máxima $180.3 \pm 62.3 \mu\text{M}$ versus $37.6 \pm 8.9 \mu\text{M}$) mientras que lo opuesto ocurrió para las concentraciones plasmáticas (concentración máxima $0.9 \pm 0.2 \mu\text{M}$ versus $4.7 \pm 0.6 \mu\text{M}$). Los niveles plasmáticos de tiosulfato fueron casi 3 veces mayores que sus concentraciones tumorales (concentración tumoral máxima $1\ 685 \pm 151 \mu\text{M}$, concentración plasmática máxima $5\ 051 \pm 381 \mu\text{M}$). Después de la perfusión intraarterial estándar, los índices promedio tiosulfato de sodio/AUC cisplatino para el tumor y plasma fueron 211 ± 75 y 984 ± 139 , respectivamente. Luego de la embolización de cisplatino, los índices respectivos fueron 48.5 ± 29.5 y $42\ 966 \pm 26\ 728$.²⁸

Discusión

La quimioembolización para el cáncer de la cavidad oral y orofaringe es un desafío pero a su vez constituye una modalidad terapéutica altamente efectiva. Es obvio que cualquier agente embolizante puede ser extremadamente peligroso en esta localización. Las anastomosis de la arteria oftálmica y de las arterias de alimentación de las estructuras nerviosas no deben ser ocluidas, ni siquiera durante corto tiempo. Aun la oclusión completa por períodos cortos de vasos como las arterias lingual o facial tiene el riesgo de necrosis de tejidos importantes como la lengua y la mejilla, lo cual es intolerable y doloroso. La tumefacción de la base de la lengua puede provocar sofocación. Además, la cantidad de agente embolizante no puede ser completamente valorada antes de la infusión ya que el diámetro exacto de los vasos y capilares perfundidos se desconoce y la administración debe continuarse hasta que se consiga la oclusión. En las áreas de cabeza y cuello, el objetivo de la oclusión completa debe lograrse muy cuidadosamente.

Hay razones por las cuales la quimioembolización fue utilizada raramente en el pasado. Los informes de otros investigadores se muestran en la tabla 2. La fabricación de partículas y el

encapsulamiento de las drogas en estos casos fue complicado y oneroso. Las bajas dosis de agentes antineoplásicos fueron consecuencia del pequeño diámetro de los vasos de la cabeza que fueron ocluidos demasiado pronto.

El riesgo de extravasación de émbolos provocó que los investigadores cesaran el uso luego de un pequeño número de pacientes. De acuerdo con las referencias bibliográficas, sólo 77 enfermos con cáncer de cabeza y cuello fueron tratados con regímenes de embolización en los últimos 20 años en todo el mundo. La efectividad no fue convincente. Los efectos adversos fueron ignorados en estos informes hasta ahora.

El nuevo método de quimioembolización por medio de una suspensión de cristales de cisplatino se utilizó rutinariamente en 100 pacientes desde mayo 2000 hasta la fecha. Fue muy efectivo (las remisiones se evaluaron en un ciclo), los efectos sistémicos fueron bajos y las complicaciones locales tempranas cesaron después de restringir las indicaciones a las áreas dentro de la cavidad oral. Las áreas cubrieron más del 60% de los carcinomas de la cavidad oral, lo que garantiza un amplio uso de este método. El empleo es útil en estas circunstancias.

¿Qué es lo novedoso de este método? Hasta la fecha, la embolización se logró con drogas encapsuladas (microcápsulas)² o con la liberación concomitante de sustancias embolizantes tales como alcohol polivinílico, lipiodol, albúmina, microesferas de almidón degradables con mezclas, algunas veces, de diversas drogas.^{1,36,37} Estos protocolos presentan ciertas ventajas: las microcápsulas brindan buena reproducibilidad del producto con buen control del diámetro de las partículas y un tiempo ajustado farmacológicamente de liberación de la droga.

Las sustancias embolizantes ocluyen los vasos de alimentación del tumor por un cierto período de tiempo y detienen el flujo intratumoral antes de que se disuelvan. Las ventajas compiten con graves desventajas: la producción de las microcápsulas es un proceso complicado y costoso, que a menudo requiere un 900% más de material para la cobertura que de droga. El paciente es sometido a la presión de recibir sustancias adicionales, lo que también es una desventaja de la combinación de diversas drogas (poliquimioterapia) justificado principalmente en el tratamiento

Tabla 2. Lista de otros informes sobre quimioembolizaciones para el cancer de cabeza y cuello. Note las bajas dosis de drogas, las pequeñas poblaciones de pacientes, y la limitación o ausencia de comunicaciones sobre los efectos adversos. El trabajo de Song y col en China, no tiene más información disponible.

Autores	Partículas	Agentes quimioterapéuticos	Número de pacientes	Respuesta	Efectos adversos
Okamoto y col., 1985, 1986 ^{18,19}	Microcápsulas de etil celulosa	Cisplatino 40 - 60 mg	11	63%	Dolor local 100%
Kato y col., 1996 ²	Microcápsulas de etil celulosa	Diversos (principalmente cisplatino)	28 (incl. 11 de Okamoto y col.)	28%	No comunicados
Tomura y col., 1996, 1998 ^{20,21}	Microcápsulas de etil celulosa	Carboplatino 100 mg	19	20%	Dolor local 60%
Li et y col., 1999 ²²	Microesferas de albúmina	Cisplatino 13.6 mg	7	?	No comunicados
Suvorova y col., 2002 ²³	Fragmentos espiralados	5-Fluorouracilo 700 mg/m ² + Metotrexato 40 mg/m ²	12	58%	No comunicados
Song y col., 2002 ²⁴	?	?	11	?	?

paliativo. En el caso de sustancias auxiliares (puede ser una suspensión viscosa como lipiodol o micropartículas diferentes más grandes) también existe el problema de la producción que implica mayores costos, tiempo y esfuerzo.

Por el contrario, la nueva técnica presentada tiene muchas ventajas. Provee un monocomponente (cisplatino disponible como lo elabora el productor) que sirve como agente microembolizante por sí mismo. Esta nueva forma de dosificación del cisplatino (suspensión de cristales) combinó tanto los efectos antineoplásicos como embolizantes en un solo agente.¹⁵ Para la preparación de la infusión de una solución de cisplatino el fabricante recomienda la dilución de la dosis del cisplatino a su concentración máxima de 1 mg/ml.²⁰ A concentraciones mayores a 1 mg/ml se produce la precipitación del cisplatino (suspensión). El cisplatino liofilizado se reconstituyó con cloruro de sodio al 0.9%, lo que produjo una mezcla amarillenta con una concentración final de 5 mg/ml. La valoración microscópica de los diámetros de los cristales mostró cristales de cisplatino en forma de varilla de 3 x 8 µm, su aglutinación formó partículas de 30 x 50 µm, tamaño ideal para los vasos de cabeza y cuello. No fue necesaria la embolización extra de partículas como microesferas de almidón degradables. La tasa de respuesta del tumor y los resultados farmacológicos son factores indicadores claros del mejor efecto logrado comparado con el empleo de una solución. Puede considerarse que la razón para esta tasa de respuesta no sólo es la mayor concentración de la droga en suspensión sino la presunta disolución intratumoral más lenta de los cristales.

Es obligatoria la administración superselectiva del agente en los vasos de alimentación del tumor. Los vasos más grandes normalmente no pueden ocluirse debido a los diámetros de las partículas. No sólo la respuesta es mejor sino que la toxicidad aguda es más baja. Esto puede deberse a las siguientes razones. Es probable que las mayores concentraciones intratumorales sean consecuencia de un mayor efecto de primer paso o de atrapamiento. El detalle técnico contribuye a los hallazgos favorables de mayor respuesta y menor toxicidad sistémica. La liberación intraarterial de una pequeña cantidad de líquido (máximo 60 ml de la suspensión acuosa de cisplatino) mediante una jeringa manual permite un mejor manejo del tiempo con consideración de la infusión endovenosa paralela de tiosulfato de sodio. En cambio, la gran cantidad de líquido empleada para la solución de cisplatino (500 ml) algunas veces lleva al espasmo del vaso y la interrupción de la perfusión. La duración de la administración fue más prolongada (5 minutos), las bombas utilizadas brindaron un flujo estandarizado pero fueron difíciles de manejar.

Actualmente, la capacidad del vaso puede valorarse mediante la inyección inicial de solución salina controlada manualmente, seguida por la inyección de la suspensión con la misma presión. La inyección puede administrarse rápidamente en menos de 2 minutos sin reflujo de sangre y posiblemente de tiosulfato de sodio; es posible lograr un flujo adecuado con la exposición total del lecho tumoral al cisplatino. El tiosulfato de sodio alcan-

zó la periferia cuando el cisplatino llegó ahí.

Los efectos adversos locales pudieron ser superados fácilmente y sin problemas por los cuidados de rutina maxilofaciales. No obstante, es importante aclarar que el método es peligroso si es utilizado en áreas perfundidas por la arteria maxilar. Las complicaciones locales tales como parálisis facial y necrosis pueden evitarse si el método es usado en las áreas seguras mostradas en la figura 6. En los casos donde pueden esperarse tales complicaciones debe emplearse en su lugar la solución de cisplatino que no tiene efecto embolizante. Lo mismo es valedero para los pacientes obesos.

Por ahora, no hay quimioterapias disponibles con agentes múltiples que tengan tasas de respuesta locales altas después de un ciclo y similares tasas bajas de efectos adversos agudos. La aceptación global fue excelente. La quimioterapia intraarterial como tratamiento adyuvante encaja perfectamente dentro de un régimen multimodal.¹¹ A diferencia de otras modalidades terapéuticas como la electroporación, la terapia fotodinámica o las inyecciones de geles quimioterapéuticos, la quimioterapia intraarterial puede ser utilizada en todos los estadios tumorales sin efectos adversos limitantes.

Se requieren índices molares de tiosulfato de sodio/cisplatino mayores de 500 fuera del tumor para neutralizar el cisplatino, mientras que los índices dentro del tumor deben ser menores de 100 para evitar una pérdida de destrucción de las células neoplásicas.^{38,39} Ambas metas pueden lograrse con la embolización con cisplatino. Esto brinda una base racional definitiva para la quimioembolización con una suspensión de cristales de cisplatino en seres humanos. Son necesarias más investigaciones para valorar su potencial en el control local y la sobrevida.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2005



Más información en www.siicsalud.com: bibliografía y full text.

Deseo recibir Salud(i)Ciencia

Autorizo a que se debite de mi tarjeta de crédito el importe de \$72, correspondiente al precio y gastos de envío de 6 ejemplares.

<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	
Tarjeta de Crédito	Tarjeta de Crédito N°	Código de seguridad	
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	Firma del Titular
Nombre	Edad	Matrícula N°	
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	
Dirección profesional	Teléfono		
<input type="text"/>	<input type="text"/>		
Domicilio particular	Localidad		
<input type="text"/>	<input type="text"/>		Aclaración de Firma
Provincia/estado	CP	País	
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	

• Tel.: (54 11) 4342-4901 • Fax: (54 11) 4331-3305 • e-mail: admiedit@siicsalud.com • Dirección postal: SIIC, Casilla de Correo 2568, C1000WAZ Correo Central, Bs. As., Argentina.

La histeroscopia en el tratamiento del cáncer endometrial: su valor y seguridad

Prince of Wales Hospital, The Chinese University of Hong Kong, Shatin, Hong Kong, China



Artículo breve escrito por el autor para la edición en papel. El artículo amplio se publica en www.siccsalud.com/datos/dato041/05127014.htm



Keith W. K. Lo, Columnista Experto de SIC
Senior Medical Officer. Honorary Clinical Assistant Professor.
Division of Gynecologic Oncology, Prince of Wales Hospital, The Chinese University of Hong Kong, Shatin, Hong Kong, China

Abstract

Abnormal uterine bleeding is one of the most common problems presented to gynecologists. It frequently requires more than clinical assessment to rule out intrauterine pathology or endometrial histopathology. Diagnostic hysteroscopy allows direct visualization of the endometrial cavity under magnified view and makes assessment possible. It is now generally considered the gold standard for evaluating abnormal uterine bleeding.¹ Hysteroscopic examination of the uterine cavity and the endocervical canal also plays an important role in both the diagnosis and the staging of endometrial cancer.² However, its value and safety in the management of endometrial cancer is always a contention. We have reported our results of diagnostic hysteroscopy and evaluated the role of such a procedure in identifying endometrial cancer.³ We have also studied the efficacy of hysteroscopy, using different distension medium, in assessing tumour invasion of the uterine cervix by endometrial cancer.⁴ As disseminating tumour cells into the peritoneal cavity during hysteroscopy became a concern, we therefore reviewed our cases and determined whether dissemination represented a genuine problem, especially in relation to the choice of distension medium.⁵ Recently, we also looked into the possible way to prevent hysteroscopic dissemination in endometrial cancer.

Valor de la histeroscopia para la identificación del cáncer endometrial

El estudio fue diseñado para evaluar el valor de la histeroscopia en mujeres con sangrado uterino anómalo. Se llevó a cabo una revisión retrospectiva de 1 600 histeroscopias diagnósticas. Las histeroscopias ambulatorias fueron llevadas a cabo sin premedicación ni anestesia.

Se obtuvieron muestras endometriales o se efectuaron biopsias guiadas por histeroscopia cuando se lo consideró apropiado. La histeroscopia pudo realizarse satisfactoriamente en 1 468 mujeres (91.8%). Se sospechó cáncer endometrial mediante histeroscopia en 48 mujeres. El diagnóstico fue confirmado por la histología sólo en 10 casos (valor predictivo positivo [VPP] 20.8%), como lo demuestra la tabla 1. En siete casos se obtuvo tejido endometrial insuficiente para el diagnóstico. Subsecuentemente se realizó dilatación y raspado, el cual no reveló hiperplasia ni malignidad. En los restantes 31 casos, la histología reveló 2 casos de hiperplasia endometrial, 22 casos de endometrio normal y 7 casos de endometrio atrófico. Veinte casos de cáncer endometrial fueron detectados en las muestras endometriales, como se muestra en la tabla 2. Tres mujeres tuvieron una evaluación histeroscópica insatisfactoria debido a la presencia de sangre. De los restantes 7 casos, sólo 10 fueron correctamente identificados en la evaluación histeroscópica (sensibilidad = 58.8%), mientras que 4 fueron diagnosticados como hiperplasia endometrial y 3 como pólipos endometriales (valor predictivo negativo [VPN] 99.5%). Concluimos que la histeroscopia en sí misma conlleva baja sensibilidad y VPP para el diagnóstico de cáncer endometrial. El valor predictivo de una histeroscopia negativa es inadecuado, por lo que debe

Recepción: 21/4/2004 - Aprobación: 16/9/2004

Enviar correspondencia a: Dr. Keith W. K. Lo, Division of Gynecologic Oncology, Department of Obstetrics and Gynecology, Prince of Wales Hospital, The Chinese University of Hong Kong, Shatin, Hong Kong, China.

Resumen

El sangrado uterino anómalo constituye uno de los problemas más comunes que enfrentan los ginecólogos. Este a menudo requiere más que una evaluación clínica para descartar patología intrauterina o histopatología endometrial. La histeroscopia diagnóstica permite la visualización directa de la cavidad endometrial bajo visión magnificada y hace posible la evaluación de la patología intrauterina. Se la considera actualmente como el *gold standard* para la evaluación del sangrado uterino anormal.¹ El examen histeroscópico de la cavidad uterina y del canal endocervical también juega un importante papel, tanto en el diagnóstico como en la estadificación del cáncer endometrial.² Sin embargo, su valor y seguridad en el tratamiento del cáncer endometrial motivan siempre controversias. Publicamos nuestros resultados respecto de las histeroscopias diagnósticas, evaluando el papel de tal procedimiento en la identificación del cáncer endometrial.³ Estudiamos—además— la eficacia de la histeroscopia mediante el empleo de diferentes medios de distensión para evaluar la invasión tumoral en el cérvix uterino del cáncer endometrial.⁴ Dado que la diseminación de células tumorales en la cavidad peritoneal durante la histeroscopia constituye una preocupación, revisamos nuestros casos determinado si la diseminación representa un problema genuino, especialmente en cuanto a la elección del medio de distensión.⁵ Además, recientemente investigamos el modo de prevenir la diseminación histeroscópica en el cáncer endometrial.

Tabla 1. Precisión de la histeroscopia en la detección del cáncer endometrial.

Evaluación histeroscópica	Positiva		Negativa	
	Positiva	10	38	48
	Negativa	7	1 413	1 420
		17	1 451	1 468

Cantidad de histeroscopias fallidas = 132.3 tenían cáncer endometrial en la histología
Sensibilidad = 10/17 (58.8%, intervalo de confianza 95% 0.354 - 0.822)
Especificidad = 1 413/1 451 (97.4%, intervalo de confianza 95% 0.966 - 0.982)
Valor predictivo positivo = 10/48 (20.8%, intervalo de confianza 95% 0.093 - 0.323)
Valor predictivo negativo = 1 413/1 420 (99.5%, intervalo de confianza 95% 0.991 - 0.999)

Tabla 2. Hallazgos histeroscópicos e histología de las pacientes con cáncer endometrial.

Caso	Diagnóstico histeroscópico	Histología	
		Biopsia guiada	Obt. de muestra
1	Hiperplasia	No realizado	Adenocarcinoma
2	Hiperplasia	No realizado	Adenocarcinoma
3	Pólipo benigno	Adenocarcinoma	Adenocarcinoma
4	Pólipo benigno	Adenocarcinoma	Adenocarcinoma
5	Neoplasia	Insuficiente	Adenocarcinoma
6	Histeroscopia fallida	No realizado	Adenocarcinoma
7	Hiperplasia	No realizado	Adenocarcinoma
8	Neoplasia	Hiperplasia	Adenocarcinoma
9	Hiperplasia	No realizado	Adenocarcinoma
10	Neoplasia	No realizado	Adenocarcinoma
11	Neoplasia	Adenocarcinoma	Adenocarcinoma
12	Histeroscopia fallida	No realizado	Adenocarcinoma
13	Neoplasia	Adenocarcinoma	Adenocarcinoma
14	Neoplasia	No realizado	Adenocarcinoma
15	Neoplasia	Adenocarcinoma	Adenocarcinoma
16	Histeroscopia fallida	No realizado	Adenocarcinoma
17	Pólipo benigno	Adenocarcinoma	Adenocarcinoma
18	Neoplasia	Adenocarcinoma	Adenocarcinoma
19	Neoplasia	Adenocarcinoma	Adenocarcinoma
20	Neoplasia	Adenocarcinoma	Adenocarcinoma

efectuarse siempre la biopsia endometrial durante la histeroscopia para el diagnóstico preciso de cáncer endometrial.

Evaluación histeroscópica de la invasión cervical del cáncer endometrial

El estudio fue diseñado para evaluar la eficacia de la histeroscopia mediante el empleo de solución salina normal (SSN) o dióxido de carbono (CO₂) como medios de distensión para la evaluación de invasión tumoral del cérvix uterino por parte del cáncer endometrial. Se llevó a cabo un estudio retrospectivo en 200 pacientes consecutivas con cáncer endometrial. Antes del tratamiento quirúrgico definitivo se realizó histeroscopia utilizando SSN o CO₂ como medios de distensión, para determinar si el tumor se había diseminado hacia el cérvix. Las muestras uterinas obtenidas luego de las histerectomías fueron cortadas a cielo abierto para su evaluación macroscópica. La invasión tumoral del cérvix fue evaluada mediante histeroscopia y los exámenes macroscópicos fueron comparados con los hallazgos patológicos. Se halló invasión tumoral del cérvix en 41 (20.5%) de los exámenes patológicos. Seis (14.6%) tenían sólo compromiso glandular, 6 (14.6%) tenían sólo invasión estromal y 29 (70.8%) presentaban ambos. La histeroscopia detectó o excluyó correctamente la presencia de invasión tumoral cervical en 92.5% (185/200) de las pacientes. La histeroscopia tiene sensibilidad de 68.3% (28/41) y especificidad de 98.7% (157/159), con un VPP de 93.3% (28/30) y un VPN de 92.4% (157/170) para evaluar el compromiso cervical, tal como lo muestra la tabla 3. La sensibilidad de la histeroscopia dependió del grado de compromiso cervical y fue de 50.0% (3/6) en las pacientes con compromiso glandular únicamente, 0 (0/6) en aquellas con sólo invasión estromal y 86.2% (25/29) en aquellas con ambas ($p < 0.01$). La evaluación por inspección macroscópica mostró una precisión de 93.0% (186/200), sensibilidad de 68.3% (28/41), especificidad de 99.4% (158/159), VPP de 96.6% (28/29) y VPN de 92.4% (158/171). No existió diferencia significativa entre los dos métodos de evaluación. Cuando los resultados de la histeroscopia realizada con diferentes medios de distensión fueron comparados, el uso de SSN se asoció con mayor precisión en cuanto a la determinación de diseminación tumoral hacia el cérvix (96.8% contra 88.7%, $p = 0.03$) y VPN (96.4% contra 88.4%, $p < 0.05$), respecto del uso de CO₂, como lo muestra la tabla 4. Concluimos que la evaluación histeroscópica y el examen macroscópico de la muestra uterina tienen similar eficacia en cuanto a la detección de invasión cervical por el cáncer endometrial. El examen histeroscópico con SSN es más preciso que el que emplea CO₂.

Diseminación histeroscópica el cáncer endometrial

El estudio fue diseñado para comparar la probabilidad de que se diseminan células cancerosas endometriales hacia la cavidad peritoneal al realizar el examen histeroscópico utilizando CO₂ o SSN como medios de distensión. Se llevó a cabo un estudio retrospectivo de 162 pacientes con cáncer endometrial. Todas estas pacientes fueron sometidas a evaluación histeroscópica con CO₂ o SSN como medios de distensión, como parte de la investigación del sangrado uterino anómalo, o para determinar si el cérvix uterino se encontraba invadido por tumor. Se recolectó fluido peritoneal para citología inmediatamente luego de la entrada a la cavidad abdominal. La citología peritoneal positiva fue considerada como el objetivo primario. Entre 162 pacientes, 39 casos fueron excluidos del estudio debido a enfermedad intraperitoneal macroscópica ($n = 32$) o patología diferente de adenocarcinoma endometrioide ($n = 7$). Otros 3 casos fueron excluidos debido a que ambos medios de distensión habían sido utilizados en la histeroscopia. El análisis se basó, entonces, en los datos de 120 pacientes. No existieron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos de pacientes sometidas a histeroscopia, al emplear tanto CO₂ ($n = 70$) como SSN ($n = 50$) con respecto a la edad, estadio patológico, estadificación de la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO), invasión miometrial, tamaño tumoral, compromiso cervical, compromiso ganglionar y supervivencia a dos años libre de progresión. Sin embargo, existió una media de 13.0 ± 5.0 días (amplitud 3-21 días) de intervalo entre la laparotomía efectuada para la cirugía definitiva y la histeroscopia con CO₂, en comparación con la laparotomía inmediata realizada luego de la histeroscopia con SSN ($p < 0.001$). Se observó citología peritoneal positiva en 8 (6.7%) pacientes, de las cuales 7 se encontraban en el grupo de

Tabla 3. Precisión, sensibilidad, especificidad y valores predictivo positivo y negativo de la histeroscopia contra la inspección macroscópica en cuanto a la detección de compromiso cervical por parte del cáncer endometrial.

	Histeroscopia	Inspección macroscópica
Precisión	185/200 (92.5%)	186/200 (93.0%)
Sensibilidad	28/41 (68.3%)	28/41 (68.3%)
Especificidad	157/159 (98.7%)	158/159 (99.4%)
VPP	28/30 (93.3%)	28/19 (96.6%)
VPN	157/170 (92.4%)	158/171 (92.4%)

Tabla 4. Precisión, sensibilidad, especificidad y valores predictivos positivo y negativo de la histeroscopia que emplea solución salina contra la que usa CO₂ para detectar compromiso cervical en el cáncer endometrial.

	Grupo de solución salina	Grupo de CO ₂
Precisión ($p = 0.03$)	91/94 (96.8%)	94/106 (88.7%)
Sensibilidad	10/13 (76.9%)	18/28 (64.3%)
Especificidad	81/81 (100%)	76/78 (97.4%)
VPP	10/10 (100%)	18/20 (90.0%)
VPN ($p < 0.05$)	81/84 (96.4%)	76/86 (88.4%)

Tabla 5. Características de las pacientes sometidas a histeroscopia empleando CO₂ contra solución salina.

		Grupo de CO ₂	Grupo de solución salina
Edad	Media \pm desvío estándar	57.5 \pm 12.8	54.4 \pm 11.0
	Rango	34-85	33-84
Estadio patológico (%)	Estadio I	54 (77.1)	36 (72.0)
	Estadio II	13 (18.6)	6 (12.0)
	Estadio III	3 (4.3)	8 (16.0)
Gradación FIGO (%)	G1	36 (51.4)	22 (44.0)
	G2	28 (40)	22 (44.0)
	G3	6 (8.6)	6 (12.0)
Invasión miometrial (%)	< 50% del espesor	53 (75.7)	34 (68.0)
	> 50% del espesor	17 (24.3)	16 (32.0)
Medida de tamaño tumoral (cm) \pm desvío estándar		3.2 \pm 1.9	3.0 \pm 1.5
Compromiso cervical (%)		15 (21.4)	8 (16.0)
Compromiso ganglionar (%)		3 (14.3)	3 (10.7)
Progresión libre de enfermedad a 2 años (%)		91.8	90.0
Citología peritoneal positiva (%)*		1 (1.4)	7 (14.0)

* $p = 0.009$; OR = 11.2, intervalo de confianza 95% = 1.3-94.5

SSN y una en el grupo de CO₂. La citología peritoneal positiva fue significativamente más frecuente en las pacientes sometidas a histeroscopia con SSN, en comparación con aquellas efectuadas con CO₂ (14.0% contra 1.4%, OR = 11.2, 95% intervalo de confianza = 1.3-94.5; $p = 0.009$), como lo muestra la tabla 5. La presencia de citología peritoneal positiva no se asoció con la edad, grado tumoral, tamaño tumoral, invasión miometrial, compromiso cervical o metástasis ganglionares. Ninguna de las 8 pacientes con citología positiva recibió tratamiento adicional y todas ellas se encuentran libres enfermedad tras 12 a 34 meses de seguimiento. Concluimos que las células malignas endometriales fueron arrastradas a la cavidad peritoneal durante la histeroscopia, lo cual parece más probable luego del uso de SSN, en comparación con CO₂.

Prevención de la diseminación histeroscópica del cáncer endometrial

El estudio fue diseñado para evaluar la eficacia de la oclusión de ambas trompas de Falopio con el fin de evitar la diseminación de las células cancerosas endometriales hacia la cavidad peritoneal durante el examen histeroscópico. Se incorporaron pacientes a las cuales se les efectuaba diagnóstico de cáncer endometrial sin examen histeroscópico previo. Se utilizó SSN para distender la cavidad uterina durante el examen histeroscópico en busca de diseminación endocervical antes del tratamiento quirúrgico definitivo. Realizamos la laparotomía, pinzamos ambas trom-

pas de Falopio y recolectamos el líquido del lavado peritoneal antes de realizar la evaluación histeroscópica. El lavado peritoneal fue recolectado una vez más luego de la evaluación histeroscópica. La citología peritoneal positiva detectada luego, pero no antes de la histeroscopia, fue considerada como el objetivo primario. Se efectuó evaluación histeroscópica preoperatoria a 103 pacientes. Diez pacientes fueron excluidas del estudio debido a sus antecedentes de esterilización o bloqueo tubárico. El análisis final se limitó a 93 pacientes con cáncer endometrial. Se halló citología peritoneal positiva en 10 (10.8%) pacientes y este hallazgo se vinculó significativamente con el grado tumoral ($p = 0.023$), compromiso anexial ($p = 0.003$), invasión cervical ($p = 0.01$) y la presencia de siembras peritoneales ($p = 0.001$). En 5 de las 10 pacientes con citología peritoneal positiva previa a la evaluación histeroscópica pudieron recuperarse también células malignas en el líquido de lavado peritoneal luego del examen histeroscópico. No existió diferencia estadísticamente significativa en cuanto al número de casos con citología peritoneal positiva antes de la histeroscopia (10 pacientes, 10.8%) o luego de la histeroscopia (5 pacientes, 5.4%), como lo muestra la tabla 6. Respecto de las pacientes con citología peritoneal negativa antes de la histeroscopia, ninguna exhibió citología peritoneal positiva luego del procedimiento. Concluimos que la oclusión completa de ambas trompas de Falopio puede prevenir eficazmente la diseminación de las células neoplásicas endometriales hacia la cavidad peritoneal durante la histeroscopia.

Conclusiones

Pese a la alta sensibilidad del dispositivo de muestreo endometrial, en cuanto a la detección de cáncer endometrial,⁶ la histeroscopia se cita frecuentemente como el método preferido para la investigación del sangrado uterino anómalo. Se cree que una biopsia dirigida por histeroscopia permitiría extirpar de precozmente pequeños focos de cáncer endometrial. Sin embargo, esta creencia nunca fue sustentada por la literatura. De hecho, la histeroscopia no provee mayor sensibilidad que la dilatación y raspado en cuanto a la detección del cáncer endometrial,⁷ y la biopsia dirigida por histeroscopia es menos sensible y precisa que la obtención de muestra endometrial por sistema Vabra, en cuanto a la detección de cáncer o hiperplasia endometriales. La sensibilidad y el VPP de la histeroscopia sin biopsia endometrial respecto del diagnóstico de cáncer endometrial fueron sólo de 58.8% y 20.8%, respectivamente, de acuerdo con nuestra experiencia. La histeroscopia y la biopsia guiada juegan un limitado papel en cuanto al diagnóstico de las neoplasias endometriales.

La tasa de supervivencia a cinco años para las pacientes con cáncer endometrial fue buena, dado que el 80% de ellas se encontraban en estadio I al momento de la presentación. Sin embargo, para las pacientes con diseminación tumoral hacia el cérvix, la tasa de supervivencia a 5 años descendió hasta 60% a 70%.⁸ Se recomienda por ello efectuar histerectomía radical y linfadenectomía pelviana bilateral para abarcar los potenciales sitios metastásicos de la enfermedad estadio II. Es necesario efectuar una precisa evaluación preoperatoria de la invasión cervical para guiar la cirugía más apropiada, con el fin de evitar tanto el tratamiento excesivo como el insuficiente. Se utilizaron varias técnicas para detectar el compromiso cervical antes de histerectomía. Nosotros elegimos la histeroscopia debido a que esta técnica permite la inspección visual bajo magnificación de la cavidad uterina y del canal endocervical. La histeroscopia predijo correctamente la presencia o ausencia de invasión cervical en el 92.5% de las mujeres. Sin embargo, la sensibilidad global de la histeroscopia fue sólo de 68.3%, lo cual dependió del grado de compromiso cervical. La tasa de recolección alcanzó 86.2% de las mujeres con tumores que comprometían tanto el tejido estromal como glandular, mientras que los tumores limitados al tejido glandular fueron detectados en sólo el 50.0% de las pacientes. La alta especificidad (98.7%) de la prueba limita la cantidad de pacientes que serían tratadas en demasía mediante la histerectomía radical. El alto VPP (93.3%) y VPN (92.4%) sugieren que este enfoque es clínicamente útil. El uso de medios de distensión es esencial en la histeroscopia diagnóstica para asegurar la buena visualización de la cavidad uterina y el canal endocervical. La histeroscopia que emplea SSN como medio de distensión proporciona una precisión y VPN significativamente mayores que aquella que emplea CO₂.

Tabla 6. Citología peritoneal positiva antes y después de la histeroscopia con oclusión de ambas trompas de Falopio.

		Citología peritoneal posterior		
		Negativa	Positiva	Total
Citología peritoneal antes de la histeroscopia	Negativa	83	0	83
	Positiva	5	5	10
	Total	88	5	93

Prueba de McNemar, $p = 0.063$

No existió diferencia significativa en cuanto a la citología peritoneal antes de la histeroscopia (10 pacientes, 10.8%) o después (5 pacientes, 5.4%)

Se cuestiona que la histeroscopia, que requiere bombeo de CO₂ o la instilación de solución salina en la cavidad uterina pueda producir diseminación de células malignas en la cavidad peritoneal en pacientes con carcinoma endometrial. Estas preocupaciones fueron sugeridas por los estudios acerca de la histeroscopia realizados en pacientes con patología benigna, y sus hallazgos pueden no ser aplicables a pacientes con cáncer endometrial. Las células tumorales se encuentran desorganizadas en cuanto a su arquitectura, por lo cual pueden desprenderse más fácilmente que las células endometriales normales. Por ello, aún no se ha aclarado la cuestión acerca de si los diferentes medios de distensión conllevan distintos riesgos de introducción de células tumorales en la cavidad peritoneal. Nuestra revisión retrospectiva concluyó que las células malignas endometriales podrían ser introducidas en la cavidad peritoneal durante la histeroscopia y que el riesgo es mayor cuando se utiliza SSN en vez de CO₂ como medio distensión. Este hallazgo es coherente con los principios de la dinámica de los fluidos, que establecen que la capacidad transportadora es directamente proporcional a la densidad de la materia.

Debido a la posibilidad de un sesgo de selección en los estudios retrospectivos, una buena respuesta a esta pregunta requerirá un gran estudio prospectivo aleatorizado y controlado, que en este escenario sería éticamente difícil de justificar.

Continúa la controversia respecto del uso de terapia adyuvante posoperatoria en el cáncer endometrial en estadio quirúrgico IIIa, definido por la citología peritoneal positiva con enfermedad confinada al cuerpo uterino. Pese a que el significado clínico de la citología peritoneal positiva vinculada al procedimiento es incierto y a que podría ser irrelevante, la citología peritoneal positiva podría producir ansiedad innecesaria y –posiblemente– una intervención injustificada. Deben realizarse esfuerzos para minimizar el riesgo potencial. Nuestros resultados sugieren que la introducción de células endometriales malignas hacia la cavidad peritoneal durante la histeroscopia puede ser evitada efectivamente mediante la oclusión completa de ambas trompas de Falopio antes del procedimiento. Como la mayoría de las pacientes con cáncer endometrial confirmado son tratadas con laparotomía e histerectomía, podría ser apropiado efectuar el bloqueo de ambas trompas luego de la laparotomía y antes del examen histeroscópico. Para aquellos que prefieren el abordaje vaginal o laparoscópico para la histerectomía, la aplicación de pinzas en ambas trompas de Falopio a través del laparoscopia podría constituirse en una alternativa. Sobre la base de nuestro estudio previo, sólo 20 de 1 600 exámenes histeroscópicos diagnósticos revelaron cánceres endometriales. Nosotros no recomendamos efectuar forma alguna de bloqueo de las trompas de Falopio a través del laparoscopia en mujeres sometidas a histeroscopia diagnóstica por presentar sangrado uterino anómalo. Pese al pequeño riesgo de neoplasia endometrial, los peligros vinculados con el procedimiento de bloqueo de las trompas de Falopio sobrepasan los beneficios en este escenario clínico. No recomendamos el uso de dispositivos para biopsia endometrial en los casos en que se sospeche cáncer endometrial, antes de observar la histeroscopia diagnóstica. Esta es sumamente sensible en cuanto a la detección del cáncer endometrial y se espera que conlleve menor riesgo de diseminación de células malignas. Si se requiere histeroscopia diagnóstica como parte de la investigación del sangrado uterino anómalo, debería considerarse el CO₂ como primera elección en cuanto a medios de distensión.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2005



Más información en www.siicsalud.com: bibliografía, full text y patrocinio.

Variabilidad de la frecuencia cardíaca en recién nacidos sanos

Fairview Hospital, Cleveland Clinic Health System, Cleveland, EE.UU.



Artículo breve escrito por el autor para la edición en papel. El artículo amplio se publica en www.sicisalud.com/dato/dat035/03d02000i.htm



Sudhir Ken Mehta, Columnista Experto de SIIC

Chairman of Pediatrics and Associate Clinical Professor of Pediatrics, Department of Pediatrics and Heart and Vascular Center, Fairview Hospital, Cleveland Clinic Health System, Cleveland, EE.UU.

Abstract

Heart rate variability is becoming a useful clinical tool in both the management of critically ill infants as well as in the identification of their future morbidity. To facilitate this process, we have recently reported the normative data on commonly used parameters of heart rate variability from a large cohort of normal newborns. From 24-hour Holter monitors, these parameters can be measured by time domain, geometric, and frequency domain methods. We have found that geometric methods like Triangular index is an easy and reliable measure to study total heart rate variability in newborns. Many of the commercially available monitoring systems routinely provide SDNN and r-MSSD parameters as a part of their software package. Because of ease of use, vagal dependent time domain parameters like r-MSSD and sNN50 can be used as surrogates for high frequency power in newborns. Based on our normative data, full-term infants during the first week of life with SDNN < 30, r-MSSD < 14, or Triangular index < 8 should be further investigated.

La variabilidad de la frecuencia cardíaca (VFC) es la variación latido a latido de la frecuencia cardíaca. Estas rápidas fluctuaciones reflejan una interacción compleja de las influencias vagas, simpáticas, humorales y del sistema nervioso central sobre el nodo sinusal. El aumento de la variabilidad de la frecuencia cardíaca se considera un marcador de "buen estado de salud". Simétricamente, su disminución lo es de "deficiente estado de salud". En obstetricia y ginecología, la disminución de la VFC está asociada con incremento de la morbilidad y de la mortalidad. En obstetricia, esta disminución es un predictor significativo de depresión del sistema nervioso central fetal, que altera la modulación parasimpática y simpática del nodo sinusal.¹ En los adultos, la VFC reducida es importante predictor de consecuencias adversas, en un espectro que se extiende desde la neuropatía diabética hasta la muerte por infarto de miocardio.^{2,3} Por el contrario, el aumento de la VFC, a través del incremento primario del tono vagal, es considerado a menudo como consecuencia de hábitos "saludables" como el entrenamiento físico.⁴

La VFC se mide de manera no invasiva, por medio de registros electrocardiográficos cuya extensión puede variar de 2 minutos hasta 24 horas. La VFC se calcula tomando en cuenta los latidos cardíacos normales (intervalos normal-normal o intervalos N-N). En consecuencia, previo al análisis se deberá proceder, en el registro, a la depuración de los artefactos, los latidos ectópicos y las arritmias. A partir de los registros depurados, la VFC se informa comúnmente como de dominio de tiempo, de frecuencia o índices geométricos.

Los índices del dominio temporal miden principalmente, por métodos estadísticos, la variabilidad entre latidos normales adyacentes. Los métodos estadísticos son promedios (intervalo promedio N-N o frecuencia cardíaca promedio), sumatorias (SNN50), desvíos estándar (DENN, DEANN, DENNI) y un estadístico similar al error estándar (RMSCD). En la tabla 1 se ven los detalles.

Participó en la investigación: Dennis M. Super (MD, MPH), MetroHealth Medical Center.

Recepción: 9/9/2003 - Aprobación: 11/5/2004

Enviar correspondencia a: Sudhir Ken Mehta 18101 Lorain Avenue, Cleveland, Ohio 44111-5656, EE.UU.

Resumen

La variabilidad de la frecuencia cardíaca (VFC) está convirtiéndose en una herramienta útil tanto para el manejo del recién nacido críticamente enfermo como para conocer su morbilidad futura. Para facilitar este proceso, recientemente comunicamos datos normalizados sobre los parámetros más utilizados de VFC, a partir de una amplia cohorte de recién nacidos normales. Con monitoreos Holter de 24 horas, estos parámetros pueden ser medidos en los dominios temporal, geométrico y de frecuencia. Encontramos que los métodos geométricos, como el índice triangular, constituyen una medida sencilla y confiable para estudiar la VFC total en recién nacidos. La mayoría de los sistemas de monitoreo disponibles comercialmente proveen los parámetros DENN y RMSCD como parte de su paquete informático. Debido a su fácil utilización, los parámetros de dominio temporal vagal dependiente como RMSCD y SNN50 (suma de todos los pares de intervalos N-N adyacentes que difieren en más de 50 ms, estandarizada para el total de intervalos válidos y la longitud del registro pueden ser usados como sustitutos de los de potencia de alta frecuencia en recién nacidos. Sobre la base de nuestros datos normalizados, los recién nacidos de término con DENN < 30, RMSCD < 14 o índice triangular < 8 deberían ser investigados durante las cinco primeras semanas de vida.

Los índices del dominio de la frecuencia se miden mediante análisis espectral, utilizando la transformación rápida de Fourier. Este método convierte las variaciones globales de la frecuencia cardíaca, resultantes de sus oscilaciones periódicas, en diferentes dominios de frecuencia, que son los siguientes: potencia de alta frecuencia (AF), potencia de baja frecuencia (BF), potencia de muy baja frecuencia (MBF), potencia de frecuencia ultrabaja (UBF) y potencia total de frecuencia (TF).

El método geométrico se basa en un histograma de intervalos N-N.⁵ Por ejemplo: el índice triangular se calcula como el número total de intervalos N-N dividido por la altura del histograma de todos los intervalos N-N medidos sobre una escala discreta con cuadrados de 7.8215 milisegundos, y sin ajustes para la longitud del registro. En pacientes con baja variabilidad, sus histogramas serán relativamente más angostos con un pico elevado, lo cual resulta en un bajo valor de índice triangular.

Los tres tipos de índices representan fundamentalmente la VFC, y por lo tanto están íntimamente relacionados entre sí. Sin embargo, cada método tiene ventajas y desventajas en relación con los otros. Las variaciones del dominio de la frecuencia requieren programas informáticos sofisticados para su análisis, así como la edición depurada del registro. El dominio temporal y los índices geométricos, en cambio, se calculan con mayor facilidad y resultan afectados en menor medida por la calidad de la edición; por lo tanto, son menos dependientes del operador. En consecuencia, la confiabilidad entre distintos operadores y en un mismo operador es mayor en el dominio temporal y en los índices geométricos. La ventaja principal de la metodología del dominio de la frecuencia es que provee un espectro global o más extenso de la VFC, al capturar las frecuencias bajas y ultrabajas del espectro. El análisis del dominio temporal y los métodos geométricos, por el contrario, proveen limitada información de la variabilidad a bajas frecuencias.

Los métodos geométricos, particularmente el índice triangular de la VFC, son sumamente reproducibles entre los diferentes sistemas de análisis disponibles comercialmente.⁶ En adultos, además, la reproducibilidad en un mismo individuo relativamente alta lo hace más adaptable para su empleo en estudios longitudinales.⁷ No obstante, su uso es limitado para grabaciones de largo plazo (24 horas). Por consiguiente, para estudiar las

AF	Potencia de alta frecuencia. Rango de frecuencias: 0.15 - 0.4 Hz (refleja el tono vagal).
FC	Frecuencia cardíaca.
VFC	Variabilidad de la frecuencia cardíaca.
BF	Potencia de baja frecuencia. Intervalo de frecuencia de 0.04 - 0.15 Hz (refleja el tono vagal y simpático).
ms	Milisegundos.
Intervalo N-N	Promedio de todos intervalos entre latidos normales (refleja la media de la frecuencia cardíaca).
medio RMSCD	Promedio de la raíz cuadrada de la media de la suma de los cuadrados de las diferencias entre intervalos N-N adyacentes en forma horaria (refleja el tono vagal).
DEANN	Desviación estándar del promedio de los intervalos N-N válidos en segmentos de 5 minutos de registro (esta medida es similar a la UBF del método de dominio de frecuencia).
DENN	Desviación estándar de todos los intervalos N-N válidos en el registro (refleja la variabilidad total de la frecuencia cardíaca).
DENNI	Promedio de las medias de las desviaciones estándar de los intervalos N-N válidos en segmentos de 5 minutos de registro en forma horaria.
SNN50	Suma de todos los pares de intervalos N-N adyacentes que difieren en más de 50 ms, estandarizada para el total de intervalos válidos y la longitud del registro (refleja el tono vagal).
TF	Potencia total. Frecuencias menores de 0.4 Hz (refleja la variabilidad total de la frecuencia cardíaca).
UBF	Potencia de frecuencia ultra baja.
MBF	Intervalo de frecuencia menores de 0.0033 Hz. Esta medida es similar a la DEANN del método de dominio temporal (los correlatos fisiológicos son desconocidos). Potencia de muy baja frecuencia - Intervalo de frecuencia de 0.0033 - 0.04 Hz (los correlatos fisiológicos son desconocidos)

modulaciones del sistema nervioso autónomo sobre el corazón puede ser preferible utilizar un método más que otro.

El tono vagal es el contribuyente primario de la potencia de alta frecuencia de la VFC, mientras que los tonos vagal y simpático influyen sobre las bajas frecuencias. Los índices de modulación rápida cardíaca, que incluyen la potencia de alta frecuencia (0.15-0.40 Hz) representan la influencia parasimpática o vagal sobre el corazón.⁸ Ambas señales, vagal y simpática, afectan las potencias de baja frecuencia, de muy baja frecuencia y de ultrabaja frecuencia. Por lo tanto, el cociente BF/HF representa el equilibrio simpático-parasimpático y puede ser considerado una expresión de la modulación simpática sobre la VFC. De forma similar, las variables del dominio temporal, como RMSCD y SNN50 reflejan el tono parasimpático. Entre estas dos variables, se prefiere RMSCD, puesto que tiene mejores propiedades estadísticas.

Con respecto al método informático y su análisis, estas variables representan fundamentalmente la VFC y, por ende, están estrechamente relacionadas. Por ejemplo: como medida de la VFC global, la potencia total, la DENN y el índice triangular están íntimamente relacionados. Además, las variables de dominio de frecuencia, que ponen de manifiesto el tono vagal, como la potencia de alta frecuencia, poseen un alto grado de correlación con las variables similares de dominio temporal, como RMSCD y SNN50. La potencia de frecuencia ultrabaja tiene un alto grado de correlación con los equivalentes de dominio temporal como la DEANN.

Entre los diferentes estudios sobre la VFC, existen diferencias metodológicas. En la mayoría de ellos, la VFC se mide con grabaciones de largo plazo (a menudo de 24 horas) o de corto plazo (de 2 a 15 minutos). Estas últimas proveen medidas de componentes de alta y baja frecuencia de la VFC, las cuales tienen buen correlato con los datos de alta y baja frecuencia de las de 24 horas.⁹ El informe del Grupo de Investigación Europea y Norteamericana² arribó a la conclusión de que el componente de muy baja frecuencia del espectro, obtenido a partir de registros de corto plazo, es de validez cuestionable. Además de la duración de las grabaciones, existen diferencias en las unidades informadas y en la definición de las variables de dominio de frecuencia. Con el propósito de unificar la información, el informe del Grupo de Investigación antes citado definió los intervalos entre los diferentes niveles de frecuencia y recomendó que los componentes de la potencia de la frecuencia sean informados en valores absolutos de potencia como milisegundos cuadrados.

Para consignar la ausencia de información sobre la VFC en re-

cién nacidos y en acuerdo con las recomendaciones del Grupo de Investigación², a comienzos de 2002 comunicamos los parámetros de la VFC de largo plazo (24 horas) en un extenso estudio de cohorte de recién nacidos sanos. Se dirigió el estudio para establecer valores normales de índices de dominios geométricos, temporales y de frecuencia. Además, también informamos la correlación existente entre estos diferentes índices.

Además de comunicar datos normatizados acerca de recién nacidos, los hallazgos clave de nuestro estudio fueron alta correlación entre los parámetros dependientes del tono vagal, como la potencia de alta frecuencia (dominio de frecuencia) y los índices de dominio temporal RMSCD y SNN50.¹⁰ Nuestros hallazgos son similares a los informados en adultos¹¹ y en recién nacidos de 3 días de vida hasta adolescentes de 14 años.¹²

Consecuencias clínicas

La VFC tiene un potencial significativo en la evaluación del papel de las fluctuaciones del sistema nervioso autónomo en personas sanas y en pacientes con trastornos caracterizados por disfunciones autonómicas.^{13,14} Ello también puede facilitar la comprensión del mecanismo de ciertas enfermedades.^{15,16} Por ejemplo: la VFC ha sido utilizada en el estudio de recién nacidos (de término y pretérmino) para establecer su papel en el estudio de la función autonómica,^{17,18} para evaluar cambios en la función autonómica con el crecimiento, para evaluar pacientes con enfermedades cardíacas congénitas²⁰ y para predecir el futuro desarrollo mental.²¹ La disponibilidad de datos normatizados sobre VFC medida a partir de una extensa muestra de recién nacidos normales podría facilitar la evaluación y la aplicación de esta modalidad en una variedad de establecimientos médicos.

Para evaluar los efectos teratogénicos de la exposición intraútero a la cocaína sobre el desarrollo del sistema nervioso central, utilizamos la VFC para evaluar el sistema nervioso autónomo de recién nacidos y de bebés de 2 a 6 meses que fueron expuestos prenatalmente a cocaína u otras drogas como alcohol, marihuana y nicotina.^{24,25} Estos índices pueden proporcionar una señal para determinar el probable desenlace de los trastornos fetales y neonatales sobre la conducta y el desarrollo.

La ausencia de VFC es uno de los signos patognomónicos constatados por los médicos de cuidados intensivos que asisten a neonatos y niños críticamente enfermos. Para muchos médicos experimentados, la pérdida de la arritmia sinusal en neonatos enfermos es un signo preocupante. Por el contrario, su reaparición es uno de los signos más tempranos constatados en la recuperación. Estas observaciones clínicas pueden ser cuantificadas utilizando el monitor Holter. Muchos de los sistemas de monitores disponibles comercialmente suministran parámetros DENN y RMSCD como parte de su paquete informático. Sobre la base de nuestros datos normatizados, deberían ser investigados aquellos recién nacidos de término que durante las primeras cinco semanas de vida presentan DENN < 30 y RMSCD < 14, es decir, valores inferiores al quinto percentilo.

En el dominio de la perinatología, la VFC está siendo utilizada más frecuentemente para identificar neonatos con riesgo de vida y para controlar las intervenciones médicas. Por ejemplo: la presencia de VFC disminuida en la frecuencia cardíaca fetal, previa a la aparición de bradicardia, es el factor predictivo más significativo de acidosis neonatal, lo cual indica la necesidad de finalización inmediata del embarazo.²⁶

Un estudio previo señala que la VFC disminuida y desaceleraciones transitorias están presentes inicialmente en cuadros de sepsis neonatal.²⁶ Existen indicios de que la posición prona durante el sueño puede estar relacionada con disminución de la VFC y por tanto conducir al aumento de la vulnerabilidad de ciertos lactantes de presentar el síndrome de muerte súbita.²⁸ La disminución de la VFC también se evalúa como una señal de dolor en neonatos.

Con el incremento del uso clínico de la VFC en pacientes pediátricos es necesaria una herramienta de fácil medición y alta confiabilidad. El análisis espectral requiere programas informáticos sofisticados y demanda tiempo; requiere además la cuidadosa exclusión de las arritmias y los datos erróneos atribuibles a problemas del procedimiento para producir datos seguros y confiables. Nosotros hallamos que el índice triangular de la VFC es una medición sencilla y confiable para estudiar la VFC en recién nacidos. Con propósitos clínicos, nuestro estudio avala que los valores in-

feriores a 8 constituyen un índice triangular anormal para los recién nacidos.³⁰

Limitaciones

Para utilizar los datos normalizados informados en nuestro estudio, los registros deberían ser revisados manualmente con el propósito de excluir la influencia de ruido, artefactos y latidos ectópicos. La mayoría de los neonatos del estudio no presentaron arritmia significativa; sin embargo, a menudo detectamos datos originados por ruido (durante periodos de llanto) que tuvieron que ser excluidas. Estos representan grabaciones de más largo plazo (24 horas); por ello, se aconseja precaución cuando se los compara con datos de plazo menor (menos de 10 minutos), particularmente para bajas frecuencias o índices de dominio temporal equivalentes. Deberían evitarse las mediciones del índice triangular de la VFC en registros de corto plazo. Nuestra información incluyó periodos de sueño y vigilia en forma conjunta por motivos prácticos—los neonatos estuvieron dormidos por periodos de tiempo considerables—. En la medida en que los factores genéticos pueden contribuir con 13% a 23% de la variación entre la medida de la frecuencia cardíaca y de la variabilidad,³¹ nosotros hemos provisto información demográfica detallada sobre las familias para facilitar comparaciones razonables.

Debido al elevado promedio de las frecuencias cardíaca y respiratoria de los neonatos, los datos de la VFC sobre el tono vagal (grabaciones de 5 minutos) informados por Porges se encuentran en un intervalo de frecuencia de 0.24 a 1.04 Hz.³² Sobre la base de las recomendaciones del Grupo de Investigación,² utilizamos un intervalo de 0.15 a 0.4 Hz para potencia de alta frecuencia. En este proceso, no incluimos las más altas frecuencias entre 0.4 y 1.0 Hz en neonatos que pudieron presentar frecuencias respiratorias de

50-60 por minuto. La exclusión de este intervalo más elevado puede conducir a la subestimación de la potencia de alta frecuencia. Este detalle también fue destacado en una reciente carta al editor.³³ No obstante, debería señalarse que, con los parámetros de VFC previamente mencionados, no estamos midiendo el tono vagal real o el tono simpático, sino observando el equilibrio o la compleja interacción de las influencias vagales, simpáticas, humorales y del sistema nervioso central sobre el nodo sinusal, en donde ciertos parámetros están influidos principalmente por el tono vagal. Aunque los ajustes de los diferentes anchos de banda con respecto a las frecuencias cardíaca y respiratoria pueden ser más precisos para los parámetros de análisis espectral, esto es difícil de lograr en la práctica clínica, dado que muchos escáneres no ofrecen esta flexibilidad para parámetros dependientes del operador. También ello requeriría grabaciones simultáneas de respiraciones, particularmente en vista de las frecuencias cardíaca y respiratoria cambiantes entre los diferentes grupos etarios pediátricos. Por esto, con el propósito de un criterio uniforme, simple de utilizar, y para facilitar comparaciones continuas con edades crecientes, elegimos guiarnos por las recomendaciones del Grupo de Investigación.

Con la actual disponibilidad de microprocesadores más veloces y la mejor comprensión de las implicaciones clínicas de la VFC en recién nacidos, esperamos un incremento en la utilización de este importante parámetro clínico. Ello mejorará el abordaje de los neonatos críticamente enfermos así como de sus potenciales morbilidades.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2005



Más información en www.siicsalud.com: bibliografía y full text.

Ureaplasma spp. síndromas clínicos e diagnóstico laboratorial

Instituto de Higiene e Medicina Tropical, Lisboa, Portugal



Artículo breve escrito por el autor para la edición en papel. El artículo amplio se publica en www.siicsalud.com/dato/dat041/04d06013.htm



Dulce Maria Pinto Domingues, Columnista Experta de SIIC
Licenciada em Biologia, Instituto de Higiene e Medicina Tropical, Lisboa, Portugal

Resumo

Os ureaplasmas continuam a ser um grupo de microrganismos subvalorizado pela maioria dos profissionais de saúde, incluindo os responsáveis pelo seu diagnóstico. As principais causas desta situação são o seu crescimento fastidioso, a falta de meios comerciais e a ausência de procedimentos para um diagnóstico rápido. Este artigo pretende ser uma revisão sobre o papel dos ureaplasmas nas doenças humana e dos métodos mais utilizados no seu diagnóstico, incluindo as tecnologias mais recentes, indicando também quais os produtos mais adequados.

Introdução

Os micoplasmas, termo usado não só para descrever os microrganismos do género *Mycoplasma*, mas também todos os pertencentes à classe *Mollicutes*, são caracterizados pela ausência de parede celular, pelo seu pequeno genoma e pela sua

simplicidade estrutural. Como não têm parede são muito frágeis e pleomórficos. O seu pequeno genoma é responsável pelo limitado número de vias metabólicas que possuem, o que se traduz numa complexidade de requisitos nutricionais, dificultando a sua manipulação laboratorial.¹

A existência de ureaplasmas, inicialmente denominados micoplasmas T (tiny) devido ao facto de produzirem colónias pequenas, foi reconhecida em 1954, sendo então designados por *Ureaplasma urealyticum*, dada a sua capacidade de hidrolizar a ureia.² Desde essa altura, tem sido identificado no cérvix ou na vagina de 40%-80% das mulheres sexualmente activas assintomáticas, sendo esta percentagem mais baixa nos homens.^{3,4} É presentemente indiscutível a sua capacidade de originar ou estar associado a doença nos seres humanos.

Conhecem-se 14 serotipos de *U. urealyticum*, que foram agrupados em dois biovars: parvobiovar (devido ao pequeno tamanho do seu genoma), o mais frequente, que inclui os serotipos 1, 3, 6 e 14, e o biovar 2 ou T960, que compreende os restantes serotipos.⁵⁻⁷ Para além do tamanho dos seus genomas, os dois biovars distinguem-se com base em diferentes perfis electroforéticos de proteínas em gel de poliácridamida uni e bidimensionais, homologia DNA-DNA, diferentes padrões de restrição por digestão com endonucleases, padrões de RFLP distintos, diferentes sensibilidades ao manganésio, etc.⁶⁻⁸

Em 2001, Robertson et al, classificaram os 2 biovars como sendo espécies diferentes, não só pelas características anteriores,

Participaron en la investigación: Luis Távora Távora, Lic. em Medicina, doutorado em Microbiologia; Filomena Exposto, Lic em Medicina, doutorada em Microbiologia, directora da Unidade de DST/HMT.

Recepción: 16/7/2004 - Aprobación: 28/1/2005

Enviar correspondencia a: Dulce Domingues, Lic em Biologia. Unidade de DST- Instituto de Higiene e Medicina Tropical de Lisboa, Rua da Junqueira 96, 1349-008 Lisboa, Portugal.

mas sobretudo devido ao facto de possuírem sequências nucleotídicas divergentes de vários genes altamente conservados, o que veio provar a distinção filogenética entre os 2 biovars e consequentemente a criação de 2 espécies: *U. parvum*, correspondente ao parvobiovar, e *U. urealyticum*, antigo T960.^{9,10}

Serotipos

U. parvum é isolado mais frequentemente, mas alguns estudos sugerem que *U. urealyticum* é a espécie mais prevalente em mulheres com doença inflamatória pélvica (DIP) e corrimento vaginal.⁴ Mais recentemente, também alguns serotipos têm sido mais associados a doenças que outros.¹¹ Por exemplo, o serotipo 4 é mais frequente em recém-nascidos com complicações e o serotipo 8 em mulheres com gravidez de risco.⁴ Além disso, tem sido sugerido que um anticorpo-serotipo-específico pode ser necessário para protecção contra doenças invasivas causadas por este microrganismo.¹² Estudos preliminares sugeriram que a capacidade de invasão não está relacionada apenas com um serotipo, parecendo ser mediada por outras propriedades inerentes a todos, como a capacidade de alterar facilmente os antígenos de superfície.¹² Assim, alterações num antígeno de superfície, o antígeno de múltiplas bandas (MBA), responsável pela variabilidade de *Ureaplasma* spp, podem reflectir-se na capacidade de alguns serotipos evitarem o sistema imunitário e passar do estado comensal ao estado patogénico.¹² O antígeno de múltiplas bandas foi já caracterizado fenotipicamente, revelando ser específico de espécie, contendo não só epitopos específicos de serotipo, mas também originando reacções cruzadas, sendo produzido quer in vivo, quer in vitro.¹³ As variações deste antígeno parecem ser determinantes importantes da virulência de *Ureaplasma* spp.^{14,15} A sequência do gene que codifica para este antígeno é já conhecida para o serotipo 3 de referência, mostrando que o MBA contém um péptido sinal e um local de acilação na região N-terminal, enquanto que a região C-terminal é composta por múltiplas unidades de repetição em “tandem”, incluindo epitopos específicos de serotipo.¹⁵ Alterações no número de cópias das unidades de repetição resultam numa variação de tamanho do gene.^{12,13,15}

Locais de colonização e epidemiologia

Os ureaplasmas, tal como os micoplasmas em geral, residem nas superfícies mucosas do aparelho respiratório e urogenital. Limitam-se, na sua maioria, à superfície epitelial, raramente penetrando a submucosa. São extracelulares, podendo contudo algumas espécies de micoplasmas localizar-se intracelularmente.¹⁶

Embora o local primário de colonização seja o aparelho urogenital inferior, graças ao recente desenvolvimento das técnicas de PCR tem sido possível localizar *Ureaplasma* spp. noutros locais do corpo humano. A colonização por parte destes microrganismos está relacionada com a idade jovem, com o baixo estatuto económico, com a actividade sexual com parceiros múltiplos, com a etnia negra e com o uso de anticoncepcionais orais.¹⁷

Manifestações clínicas

Ureaplasma spp. pode ser encontrado na vagina de 40% a 80% das mulheres sexualmente activas assintomáticas, sendo esta percentagem mais baixa nos homens.^{3,4} É presentemente indiscutível a sua capacidade de originar uretrite não gonocócica (UNG), complicações durante a gravidez e doenças nos recém-nascidos, aumentando o risco de nascimento prematuro.^{7,8,14} Tem-se demonstrado que este microrganismo apresenta uma elevada prevalência no aparelho genital de mulheres grávidas.⁸ Assim, de acordo com determinados factores de risco, 43.3% a 81.1% destas mulheres são colonizadas por *Ureaplasma* spp., tendo sido sugerido por alguns autores como responsável por complicações na gravidez, morbidade e mortalidade neonatal, endometrite, corioamnionite, ruptura prematura de membranas, parto prematuro, recém-nascidos com baixo peso (< 1.5 kg), febre pós-parto e pós-aborto e por pneumonia e meningite em recém nascidos com muito baixo peso.^{8,11,18-20} A passagem deste agente para a cavidade amniótica tem sido apontada como sendo um importante factor para o prognóstico da gravidez: a presença deste microrganismo no líquido amniótico tem sido sugerida como o maior factor de risco, embora o diagnóstico, na maioria dos casos, não se execute ou não seja de todo efectuado.^{21,22} Este micoplasma é o mais frequentemente isolado, quer a partir do líquido amniótico, quer da placenta de mulheres com gravidez pré-

termo com ou sem membranas intactas ou com pré-termo com ruptura prematura de membranas.²¹⁻²³ Alguns estudos relatam cultura positiva de *Ureaplasma* spp. a partir de líquido amniótico de mulheres assintomáticas no 2º trimestre de gravidez, tendo a falta de terapêutica nessas mulheres sido considerada um risco para a gravidez (parto prematuro).^{21,22}

É também o microrganismo mais frequentemente isolado a partir do aparelho respiratório de recém-nascidos prematuros,^{21,23} podendo ser responsável por hipertensão pulmonar persistente, doença crónica do pulmão,^{4,14} displasia broncopulmonar,⁴ aborto espontâneo,²⁰ infertilidade,²⁰ infecção crónica do sistema nervoso central⁴ e septicemia.²⁴ Foi isolado no líquido cefalorraquidiano (LCR), tendo-lhe sido atribuída a responsabilidade de ocasionar sequelas neurológicas, assim como tem sido também associado a cálculos urinários, prostatites, epididimites, artrites (principalmente em doentes hipogamaglobulinémicos com poliartrite reactiva destrutiva), síndrome de Reiter, a infecção disseminada em imunocomprometidos, DIP e a vaginose bacteriana.^{22,25}

Colheita de produtos biológicos: transporte e sua manutenção

Quase todos os produtos biológicos podem ser submetidos a identificação de *Ureaplasma* spp., atendendo à natureza da condição clínica. Assim, produtos líquidos como sangue, líquido sinovial, LCR, urina, secreções prostáticas, secreções vaginais ou cervicais, saliva, líquido pleural, secreções da traqueia e nasofaríngeas, podem ser laboratorialmente processados. Pode ainda diagnosticar-se este agente a partir de placenta, tecidos provenientes de autópsia ou biópsia, etc, desde que se suspeite de infecção por este microrganismo.^{26,27}

Devido à frágil natureza destes agentes, especial cuidado deve ser tido na colheita dos produtos biológicos, no transporte, na qualidade do meio de cultura e na conservação.²⁶

Para a colheita de exsudatos, apenas se devem utilizar zaragatoas de Dacron, de alginato de cálcio ou de poliéster. Como não possuem parede, e tal como os outros micoplasmas, os ureaplasmas são extremamente sensíveis às condições ambientais, particularmente à secagem, às alterações osmóticas, etc, não devendo ser sujeitos a flutuações ambientais.^{26,27}

No caso dos produtos biológicos líquidos, não é necessário meio de transporte se forem inoculados em meio de cultura, num período de tempo não superior a 1 h após a colheita.²⁶ Se os produtos permanecerem à temperatura ambiente sem serem inoculados em meio de transporte, pode haver uma redução significativa da viabilidade destes agentes e crescimento de bactérias contaminantes.²⁶ Os meios SP2, tripticase de soja com soro e de Stuart podem ser usados como meio de transporte. As amostras clínicas devem ser guardadas a 4°C, se o seu transporte para o laboratório se processar dentro de 24 h. Se isto não for possível, devem guardar-se a -70°C e serem transportadas em gelo.

Diagnóstico laboratorial de ureaplasmas

Cultura

Os ureaplasmas, assim como os micoplasmas em geral, são microrganismos nutricionalmente fastidiosos, podendo não ser possível produzir um meio de cultura óptimo que permita o crescimento de todas as espécies ou de todas as estirpes da mesma espécie.^{26,27}

O caldo Shepard 10B pode ser utilizado para o crescimento de *M. hominis* e de *Ureaplasma* spp., assim como a gelose A7. O caldo de azul de bromotimol (B Broth) tem também sido recomendado para o isolamento primário de *Ureaplasma* spp., permitindo ao mesmo tempo o crescimento de *M. hominis*, sendo contudo o caldo Shepard's 10 B o mais utilizado.^{26,27} Os meios líquidos incluem um indicador de pH (vermelho de fenol) e ureia, entre outros componentes. Com o metabolismo da ureia, o pH sobe, verificando-se uma alteração da cor do meio de amarelo-alaranjado para vermelho-framboesa, sem que haja turvação do mesmo. Os meios sólidos devem incluir MnSO₄, de modo a poder-se visualizar as colónias ao microscópio (Amp = 100x), aparecendo estas castanhas. Os caldos devem ser incubados a 37°C em aerobiose e os meios de gelose a 37°C, numa atmosfera com 5% CO₂ e visualizados diariamente durante 1 semana.²⁷ Para estes dois micoplasmas genitais existem meios comerciais que, para além da cultura permitem a quantificação e a avaliação da sensibilidade a alguns dos antibióticos mais comuns no tratamento de infecções do foro genital.^{3,27,28}

Testes serológicos

Existem 2 tipos de testes serológicos: o primeiro compreende os testes de inibição do crescimento ou de funções metabólicas, os quais são específicos, mas pouco sensíveis. No entanto, aqueles que se baseiam na inibição do metabolismo ou micoplasmicidas são suficientemente específicos para identificar os agentes e são também os mais sensíveis, embora estejam no limiar de detecção dos anticorpos. O 2º tipo consiste na imunofluorescência em colónias. O maior problema destas técnicas é a existência de vários serotipos, pois a maioria dos testes serológicos reage especificamente com um anticorpo, sendo necessários uma bateria de antisoros.²⁹

Técnicas baseadas na PCR

Tal como para os outros micoplasmas, encontram-se descritas várias técnicas de PCR que permitem não só a detecção de *Ureaplasma* spp., como também a distinção entre as suas 2 espécies. As mais conhecidas têm como alvo o gene 16SrRNA,⁴ o gene do antígeno de bandas múltiplas (mba)³⁰ e o gene da urease.³¹

Serotipagem

Embora existam cada vez mais dados científicos indicando que apenas alguns serotipos causam doença, não existem até à data métodos de serotipagem disponíveis para uso na rotina laboratorial. Contudo, o desenvolvimento de tecnologias baseadas na PCR, tais como a técnica de AP-PCR³² e de PCR-SSCP,³³ permitem já a biotipagem. A serotipagem utilizando anticorpos monoclonais começa também a ser possível.³⁴

Discussão

É cada vez mais notória a evidência de que os ureaplasmas podem ser agentes ou co-factores de doença humana. No entanto, ainda muito poucos laboratórios fazem o seu diagnóstico de rotina. Para além disso, não existe um procedimento "standard" para o diagnóstico destas infecções, o que muitas vezes dificulta o seu diagnóstico e a investigação nesta área. Nos últimos anos, o desenvolvimento de novas tecnologias tem tornado cada vez mais acessível a associação destes agentes a várias patologias. Embora as associações encontradas ainda não sejam suficientes para esclarecer definitivamente o seu papel em vários síndromas clínicos, torna-se necessário saber quais os serotipos mais patogénicos e em que patologias estão implicados, pelo que a necessidade de mais estudos sobre estes microrganismos se torna premente. Tal como anteriormente mencionado, a eventual confirmação da associação de determinados serotipos a síndromas específicos não deve ser esquecida. O desenvolvimento de uma técnica de PCR multiplex ou de real-time PCR que em duas reacções, uma para *U. parvum*, outra para *U. urealyticum*, detectasse todos os serotipos existentes, seria também um grande avanço no conhecimento e na compreensão destes agentes.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2005



Más información en www.siicsalud.com:
bibliografía y full text.

Control de alérgenos de transmisión aérea como medida de prevención primaria y secundaria para alergias de respuesta inmediata

University Hospital Münster (UKM) Münster, Alemania



Randolf Brehler, Columnista Experto de SIIC
MD, Department of Dermatology, University Hospital
Münster (UKM) Münster, Alemania



Artículo breve escrito por el autor para la edición en papel. El artículo amplio se publica en www.siicsalud.com/dato/dat042/05217000.htm

Abstract

The prevalence of immediate-type allergies increased during the past decades. Concepts of preventing the development of allergy and concepts of secondary allergy prevention are discussed. The results of an own clinical study about the use of a fresh air filtration system are summarized. The efficacy of allergen avoidance for primary allergy prevention is controversy discussed, validated data demonstrating that the reduction of allergen exposure especially in early childhood prevent the development of allergy are not available. In contrast allergen avoidance is still accepted as the basis of secondary prevention in the therapy of immediate-type allergies. As a conclusion of our own study fresh air filter systems are useful in the treatment of patients with hay fever.

Resumen

La prevalencia de alergias de tipo inmediato aumentó durante las décadas pasadas. Se analizan los conceptos concernientes a la prevención primaria y secundaria de la alergia. Se resumen los resultados de un estudio clínico propio sobre el uso de un sistema de filtrado de aire. Con relación a la prevención primaria de la alergia, la eficacia de evitar el contacto con alérgenos genera controversia, y no hay datos disponibles de que la reducción de la exposición a alérgenos, especialmente en la niñez, prevenga la alergia. En contraste, se acepta la estrategia de evitar el contacto con alérgenos como base para la prevención secundaria en el tratamiento de alergias de tipo inmediato. Como conclusión de nuestro estudio, los sistemas de filtrado de aire son útiles en el tratamiento de pacientes con fiebre de heno.

Control de alérgenos de transmisión aérea para la prevención primaria de alergia

Durante las últimas décadas tuvo lugar un significativo aumento de la prevalencia de alergias de tipo inmediato en todo el mundo. Al comparar la prevalencia de asma, rinitis alérgica y der-

matitis atópica en diferentes países, el estudio ISAAC demostró grandes variaciones.¹ La alergia mediada por IgE implica susceptibilidad debida a predisposición genética del individuo, sumada a la exposición a alérgenos. Los factores ambientales inespecíficos aumentan el desplazamiento del equilibrio TH₁/TH₂ hacia la respuesta inmune dominada por TH₂ en individuos atópicos y de esta manera intensifican la aparición de alergias.

En el pasado se recomendaba, como medida de prevención primaria, evitar la exposición a alérgenos. Sin embargo estas reco-

Recepción: 19/5/2004 - Aprobación: 13/11/2004

Enviar correspondencia a: Randolph Brehler, MD, Department of Dermatology, UKM, Von Esmerch Strasse 58, 48149 Muenster, Alemania.

mendaciones se basan más en teorías y especulaciones que en datos validados por estudios prospectivos aleatorizados.

En la actualidad se hace cada vez más evidente que la respuesta inmune en recién nacidos está naturalmente polarizada hacia TH₂.^{2,3} Las infecciones, la microflora intestinal y los factores nutricionales, por ejemplo, parecen aumentar el desplazamiento hacia la respuesta inmune dominada por TH₁ y pueden ser protectores contra la aparición de enfermedades atópicas. No está claro aún el efecto que tiene evitar la exposición a alérgenos. Algunos estudios clínicos muestran que los individuos con una alta exposición a alérgenos pueden tener una menor prevalencia de enfermedades atópicas y de alergias de tipo inmediato, comparados con individuos con menores niveles de exposición. En este contexto, los hijos de granjeros tuvieron menor prevalencia de fiebre de heno, asma y sibilancias comparados con niños que vivían en zonas urbanas.^{4,5} Es obvio, al examinar estos estudios, que la prevalencia de enfermedades alérgicas no se correlaciona con el grado de exposición a alérgenos. Es tema de discusión si la exposición ambiental a agentes inmunomoduladores, como micobacterias, actinomicetos y endotoxinas, favorece la manifestación del fenotipo no atópico.

Algunos estudios sobre alergias provocadas por mascotas demostraron que su prevalencia es menor en chicos que viven en hogares con mascotas, que en aquellos que viven sin ellas.^{6,7} La exposición a bajos niveles de alérgenos de gato no produce efectos inmunológicos, la exposición a niveles moderados se relaciona con la aparición de alergia a los gatos, y la exposición a altos niveles provoca tolerancia.⁸ Experimentos realizados en diferentes variedades de ratas proveen evidencia adicional que sustenta la hipótesis de que la exposición a altos niveles de alérgenos puede prevenir la producción de alergias. Estos experimentos demostraron que la exposición primaria a niveles bajos de alérgenos indujo la producción de anticuerpos IgE en ratas recién nacidas con respuesta tanto baja como alta de IgE. Una segunda exposición indujo tolerancia prolongada en ratas con baja respuesta y un aumento en la producción de IgE en las ratas con alta respuesta. Sólo la exposición a niveles muy altos de alérgenos (10 000 veces más elevada) puede provocar tolerancia en estos animales.^{9,10} Con referencia a los efectos inmunológicos de los alérgenos, no está definido aún qué concentración de alérgenos se considera alta o baja. Los niveles de alérgenos se categorizan como altos o bajos de acuerdo con la concentración de alérgenos en muestras de polvo ambiental. Los niveles altos o bajos considerados en esta definición no deben extrapolarse a los efectos inmunológicos.

Por lo tanto, aún no se pueden dar consejos basados en datos científicos definitivos sobre las medidas que deben adoptar las familias para evitar la exposición a alérgenos de los niños pequeños con alto riesgo de contraer enfermedades alérgicas.

Control de alérgenos transmitidos por vía aérea en la prevención secundaria de alergias

Mientras que recién se comenzó a discutir si evitar la exposición a alérgenos es eficaz como medida de prevención primaria de alergias, todavía se acepta como base para la prevención secundaria evitar exposición a alérgenos para reducir los síntomas de alergias de tipo inmediato. Ya que los habitantes de las ciudades suelen pasar más de 90% de su tiempo en espacios internos, el objetivo principal de los estudios es el control de los alérgenos presentes dentro de las habitaciones. Varios estudios evaluaron los conceptos sobre el control de alérgenos dentro de las casas. Los alérgenos presentes en el polvo doméstico son los más importantes y está ampliamente aceptado que los ácaros pueden reducirse con el uso de acaricidas, filtros HEPA (*high efficiency particulate air*) y programas de control ambiental en los dormitorios.¹¹ Muchos estudios apuntan al uso de fundas para colchones y almohadas, que son la medida más confiable para reducir la exposición a ácaros durante la noche, pero el control de los síntomas alérgicos por medio de estas medidas es controvertido.¹¹⁻¹⁴ En dos estudios publicados recientemente, las fundas no fueron efectivas para reducir la incidencia de rinitis alérgica¹³ y síntomas de asma;¹² por lo tanto, nuevamente está en discusión si las fundas deben recomendarse para el tratamiento de alergia por ácaros.

Las concentraciones aéreas de ácaros del polvo doméstico (HDM, del inglés *house dust mite*) y alérgenos transmitidos por mascotas pueden disminuir con el empleo de sistemas de aire acondicionado y de filtros de aire.^{15,16} El aire acondicionado disminuye el crecimiento de ácaros al refrescar el aire durante el verano y al reducir la

humedad.¹⁷ La mayoría de los estudios no mostraron efectos positivos debidos al uso del aire acondicionado o de purificadores de aire en pacientes alérgicos a HDM o a caspa de gatos.^{18,20} La ineficacia de los sistemas que filtran el aire puede explicarse por la escasa cantidad de ácaros suspendidos en el aire de ambientes internos en oposición a los grandes reservorios encontrados en muebles y alfombras.²¹ Sobre esta base, sólo pequeñas cantidades de estos alérgenos pueden ser removidos por filtros de aire. No es recomendable el uso de sistemas de filtración de aire en pacientes alérgicos a HDM o a alérgenos provenientes de mascotas.²²

El polen y las esporas del exterior también pueden encontrarse en ambientes internos debido a la entrada de aire al abrir las ventanas.²³ La concentración aérea de estos alérgenos en interiores puede reducirse con el uso de aire acondicionado^{24,27} y se demostró que la disminución de las concentraciones de polen reduce los síntomas de fiebre de heno.²⁶⁻³⁰ En los lugares con climas más fríos, las casas no suelen tener sistemas de aire acondicionado y se logra ventilar los ambientes abriendo las ventanas. En estos casos, la instalación de sistemas de filtración de aire es una manera económica de ventilar los ambientes con aire filtrado para remover el polen del interior. En un estudio recientemente publicado sobre pacientes con fiebre de heno, evaluamos el efecto clínico de tales sistemas de filtración de aire en casas carentes de aire acondicionado.³¹ Los sistemas de ventilación de aire con filtros sintéticos (clase de filtro F7/ DIN EN 779) fueron instalados en las paredes externas de los dormitorios de los voluntarios. Previamente, se demostró que el filtro pudo remover el 97% del polen de abedul de entre 12 y 14 µm de la corriente de aire. La ventilación se controlaba en un intervalo de 15 a 58 m³ de aire/minuto y se instruyó a los voluntarios para que ventilaran los dormitorios exclusivamente con los sistemas de filtrado de aire y mantener las ventanas cerradas durante el tiempo en que se realizó el estudio. Para evaluar la eficacia del sistema de filtrado de aire, el estudio se realizó a doble ciego, intercambiando el grupo control y el experimental durante intervalos de cuatro semanas en la estación de polen de árboles y de polen de césped. Después de un intervalo de dos semanas, los filtros fueron cambiados al azar (filtros activos o filtros placebo). Los pacientes anotaron diariamente los síntomas oculares, nasales y pulmonares mediante una escala de clasificación analógica (0, asintomático; 3, síntomas máximos) y la tasa de flujo espiratorio máximo tres veces por día. Los pacientes usaron su medicación para el asma como se les había recomendado previamente, mientras que las drogas para la rinoconjuntivitis alérgica debían usarse según su necesidad.

Como resultado de este estudio encontramos que los pacientes alérgicos al polen tuvieron disminución significativa en los síntomas nasales y oculares nocturnos. Además, estos pacientes tuvieron un significativo aumento de sus valores de flujo espiratorio máximo matutino. En contraste, los pacientes sensibilizados complementariamente a HDM o a alérgenos de gato no presentaron mejoría significativa en sus síntomas alérgicos.

Conclusión

Respecto de la prevención primaria de la alergia, en el pasado se recomendaba disminuir la exposición a alérgenos, especialmente en la infancia en individuos con alto riesgo, sin embargo, la eficacia de esas medidas está hoy en discusión. En cuanto a la prevención secundaria, la medida aceptada para la reducción de síntomas alérgicos es evitar la exposición a los alérgenos. El uso de sistemas de filtrado de aire disminuye la concentración aérea de HDM y alérgenos de mascotas, pero la mayoría de los estudios clínicos no pudieron demostrar efectos beneficiosos respecto del uso de aire acondicionado o de aparatos para purificar el aire.

Al abrir las ventanas, el polen puede convertirse en un alérgeno de ambientes internos, lo que puede prevenirse mediante el uso de aparatos para filtrar aire. Los pacientes con fiebre de heno tienen beneficio clínico en cuanto al control de sus síntomas alérgicos al usar sistemas para ventilación de los dormitorios sin aire acondicionado. Por lo tanto, estos sistemas pueden recomendarse a pacientes con fiebre de heno.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2005



Más información en www.siicsalud.com: bibliografía y full text.

Terapia hormonal de liberación transdérmica para el tratamiento de mujeres menopáusicas

Feinberg School of Medicine, Northwestern University, Chicago, EE.UU.



Artículo breve escrito por el autor para la edición en papel. El artículo amplio se publica en www.sicisalud.com/dato/dat042/05225001.htm



Lee Shulman, Columnista Experto de SIC
Professor and Chief, Division of Reproductive Genetics.
Department of Obstetrics and Gynecology, Feinberg School of Medicine, Northwestern University, Chicago, EE.UU.

Abstract

The recent publication of the initial outcomes from the Women's Health Initiative (WHI) study of menopausal management have cast concern on the safety of oral hormone therapy, despite the lack of new or increased risks associated with the use of hormone therapy. As with any study there are biases that limit our ability to use the clinical outcomes and apply them to all menopausal women. In particular, the WHI studies recruited asymptomatic women and evaluated only a single dose of a daily oral regimen of conjugated equine estrogen (0.625 mg) and medroxyprogesterone acetate (2.5 mg). The failure to evaluate symptomatic women and non-oral regimens precluded the evaluation of hormone delivery systems that have been shown to provide similar symptom relief to oral regimens but with a considerably different physiological impact. A recent evaluation of the clinical efficacy and safety of a transdermal combination hormone therapy for the menopause will be reviewed in this article.

Introducción

La menopausia es el resultado de la pérdida gradual (natural) o rápida (quirúrgica) de los niveles fisiológicos de estrógenos y otros esteroides sexuales que se asocia con una variedad de síntomas y el aumento de los riesgos para la salud. Desde las últimas décadas, la terapia hormonal (TH) es la piedra fundamental del tratamiento menopáusico. Además, una amplia variedad de regímenes están disponibles para tratar los síntomas de la menopausia y prevenir algunos de los riesgos asociados con el inicio de esta etapa, como la osteoporosis y la atrofia urogenital.

Muchos de los estudios observacionales que evaluaron estas terapias también valoraron el impacto de los tratamientos con estrógenos, solos o en combinación estrógeno-progestágeno, sobre otros resultados clínicos tales como el riesgo cardiovascular, la aparición de cáncer mamario y la discapacidad cognitiva. Muchos de estos estudios demostraron un impacto generalmente positivo o neutro sobre numerosas variables clínicas; de hecho, fuera de un aumento del riesgo de eventos tromboembólicos y un posible pero pequeño aumento del riesgo de desarrollar cáncer mamario, las terapias hormonales son consideradas beneficiosas en relación con numerosos aspectos de la salud de las mujeres que elegían utilizarlas.

El impacto positivo de las variadas TH orales y no orales para la prevención y el tratamiento de los síntomas vasomotores y la atrofia urogenital y la prevención de la osteoporosis, fueron bien documentados en ensayos rigurosos. Lo que estaba faltando era una evaluación minuciosa de la TH y su impacto sobre los así llamados "beneficios emergentes": la reducción de los eventos cardiovasculares, la prevención de la demencia tipo Alzheimer, la degeneración macular, la pérdida dentaria y las arrugas de la piel, entre otros. Con este fin se diseñaron y realizaron estudios prospectivos para evaluar algunos de estos importantes resultados clínicos.

Recepción: 16/7/2004 - Aprobación: 28/11/2004

Enviar correspondencia a: Lee P. Shulman MD, Department of Obstetrics and Gynecology, 333 East Superior Street, Room 484, Chicago, Illinois 60611 EE.UU.

Resumen

La reciente publicación de los resultados iniciales del estudio *Women's Health Initiative* (WHI) respecto del tratamiento de la menopausia causó preocupación acerca de la seguridad de la terapia hormonal oral, pese a que su uso no conlleva aumento de riesgos o riesgos nuevos. Como en cualquier otro estudio, existen sesgos que limitan nuestra capacidad para utilizar los resultados clínicos y aplicarlos a todas las mujeres menopáusicas. En particular, los estudios WHI reclutaron mujeres asintomáticas y evaluaron sólo una dosis única de un régimen diario oral de estrógenos equinos conjugados (0.625 mg) y acetato de medroxiprogesterona (2.5 mg). La falta de evaluación de mujeres sintomáticas y de regímenes no orales impidió la valoración de otros sistemas de liberación hormonal que proveen alivio sintomático similar al de los regímenes orales, pero con un impacto fisiológico considerablemente diferente. En este trabajo se revisa una reciente evaluación de la eficacia clínica y seguridad de una terapia hormonal combinada transdérmica en la menopausia.

Estudio *Women's Health Initiative*

El estudio *Women's Health Initiative* (WHI) es un estudio de 15 años, multicéntrico que incluyó 168 000 mujeres posmenopáusicas con edades comprendidas entre 50 y 79 años. El WHI está formado por tres estudios clínicos principales con tres orientaciones centrales: la modificación dietaria, la suplementación con calcio y vitamina D, y la terapia estrogénica (TRE) o terapia hormonal combinada (TRH). El WHI asignó aleatoriamente 16 608 mujeres posmenopáusicas (edad media = 65 años, intervalo = 50-79 años) con útero intacto a TRH (8 506 pacientes) o placebo (8 102 mujeres). La formulación oral para TRH empleada en el WHI consistió en 0.625 mg de estrógenos conjugados más 2.5 mg de acetato de medroxiprogesterona.

Con el fin de que el ensayo fuese aleatorizado, todas las pacientes tenían que ser asintomáticas, ya que los estrógenos son bien conocidos por su efectividad para el tratamiento de los síntomas vasomotores menopáusicos. De este modo, la edad promedio de las participantes era de 63 años, y la mayoría de ellas llevaban transcurridos 10 años desde su menopausia o desde el último uso de una terapia hormonal. El estudio con TRH demostró un aumento del riesgo de eventos tromboembólicos y cardiovasculares generales, una tendencia hacia el aumento del riesgo de detección de cáncer mamario y empeoramiento de los resultados cognitivos. Existió un riesgo significativamente disminuido de fracturas osteoporóticas y de detección de cáncer colónico.³ En el brazo de TRE, en el cual las pacientes fueron aleatoriamente asignadas para recibir un régimen oral diario de 0.625 mg de estrógenos equinos conjugados o placebo, no existió aumento del riesgo de eventos cardiovasculares globales o de detección de cáncer mamario; de hecho, los datos muestran una marcada tendencia hacia la reducción de los riesgos de estos eventos, especialmente en aquellas mujeres que emplearon TRH en etapas más tempranas de su vida. Si bien se observó la esperada reducción de fracturas osteoporóticas en el estudio TRE, no hubo impacto sobre la detección de cáncer colónico y, nuevamente, se identificó una tendencia hacia el aumento de riesgo de deterioro cognitivo.⁴

Entre los sesgos bien descritos del ensayo WHI, quizás el más rápidamente identificable sea la falta de terapias hormonales

alternativas. No se evaluaron otros estrógenos y progestágenos orales y no se incluyeron regímenes no orales en los ensayos. De hecho, los autores del brazo de TRH del WHI señalaron que "el ensayo evaluó sólo un régimen de drogas... es posible que el estradiol transdérmico con progesterona hubiese simulado más precisamente la fisiología normal y el metabolismo de las hormonas sexuales endógenas y que produjese un perfil diferente de riesgo/beneficio".³

Terapias transdérmicas

Cierta cantidad de estudios evaluaron el efecto de la TRE o de varias formulaciones de TRH sobre los síntomas posmenopáusicos, la calidad de vida o ambos. Skarsgard y col.⁵ asignaron aleatoriamente 40 mujeres posmenopáusicas (con edades entre 45 y 59 años) a tratamiento enmascarado con 17 β -estradiol transdérmico (50 μ g/día) o placebo. Este estudio mostró que la TRE no mejora la calidad de vida de las mujeres posmenopáusicas que no tienen su calidad de vida comprometida por la presencia de síntomas vasomotores, lo cual explica posiblemente alguno de los hallazgos del WHI. Von Holst y Salbach⁶ llevaron a cabo un estudio en el cual 179 mujeres (con edades comprendidas entre 40 y 60 años) con trastornos menopáusicos fueron aleatoriamente asignadas a dos semanas de tratamiento con un parche con estradiol (50 μ g/día) seguido de dos semanas con un parche combinado (50 μ g/día de estradiol más 10 μ g/día de levonorgestrel) o placebo. Hacia el final de las 12 semanas de la fase de tratamiento, en comparación con el grupo placebo, las mujeres que habían recibido tratamiento activo presentaron una reducción significativamente mayor del índice de Kupperman, que mide la presencia y magnitud de los síntomas menopáusicos, y de la frecuencia semanal de sofocos. La declinación del valor medio del índice de Kupperman fue de 16.8 en el grupo de tratamiento, en comparación con 11.2 en el grupo placebo ($p < 0.0001$). La diferencia entre grupos en cuanto a la frecuencia de sofocos fue estimada en 21.47 sofocos por semana ($p = 0.0002$; 95% de intervalo de confianza 10.56-32.38). Notelovitz y col.⁷ llevaron a cabo un estudio de 12 semanas a doble ciego con 220 mujeres posmenopáusicas sanas que padecían sofocos diarios moderados a graves y sudoración. Las pacientes fueron aleatoriamente asignadas a tratamiento con parche transdérmico de placebo o a parches transdérmicos que liberaban 50 μ g de 17 β -estradiol por día los días 1 a 14 del ciclo, y 50 μ g de 17 β -estradiol más 1 a 3 dosis de acetato de noretindrona (140, 250, 400 μ g) en los días 15 a 28 del ciclo. Hacia la segunda semana, las mujeres de los tres grupos tratadas con TRH habían experimentado una reducción significativa ($p < 0.001$) respecto de los valores basales en la cantidad promedio de sofocos diarios y reducción significativa ($p < 0.001$) de la intensidad media de los sofocos y la sudoración, en comparación con el placebo. Los grupos de tratamiento y placebo mostraron incidencias comparables de efectos adversos.

Nuestro grupo⁸ evaluó varios regímenes con parches transdérmicos continuos semanales que liberaban variadas dosis de 17 β -estradiol y levonorgestrel. Hallamos que todas las dosis eran efectivas para reducir rápidamente la frecuencia e intensidad de los sofocos y que, además, reducían significativamente todas las categorías de calidad de vida del *Women's Health Questionnaire*. Además, ninguno de los regímenes transdérmicos evaluados se asoció con caso alguno de hiperplasia endometrial, impacto adverso sobre los niveles del colesterol o los lípidos, y todos se asociaron con tasas crecientes de amenorrea a lo largo del estudio. De hecho, los regímenes transdérmicos combinados se asociaron con la reducción de los niveles de triglicéridos comparables con el aumento esperado observado en usuarias de estrógenos y progestágenos orales. Finalmente, la combinación de estradiol/levonorgestrel 0.045 mg/0.015 mg fue elegida para un producto comercial debido a su impacto saludable general y comparativo sobre numerosas variables clínicas como el sangrado vaginal y los efectos secundarios dependientes de hormonas.

Conclusión

Los estudios recientes acerca de la terapia hormonal fueron publicados en todo el mundo como probatorios de la ausencia de beneficios y de los posibles y considerables riesgos que con-

lleva para las mujeres posmenopáusicas. Sin embargo, una evaluación de estos y otros estudios no sólo muestra la terapia hormonal como una opción segura y confiable para el tratamiento de los síntomas menopáusicos y muchas de las morbilidades de la menopausia como la osteoporosis y la atrofia urogenital; muchos de los así llamados "beneficios emergentes" de la terapia hormonal, como la reducción del riesgo de enfermedad cardiovascular y la prevención de la demencia tipo Alzheimer se producirían cuando aquélla se inicia inmediatamente después del comienzo de la menopausia. Por ejemplo, el ensayo *Cache County Cohort*⁹ mostró que cuanto más prolongadamente utilizaba una mujer terapia hormonal, más probable era que presentase el menor riesgo de desarrollar demencia tipo Alzheimer.

Además, ninguno de los estudios recientes añadió otros efectos adversos a la lista bien documentada de variables clínicas (por ejemplo, eventos tromboembólicos) recopiladas a lo largo de los últimos 50 años. Sin embargo, el uso de regímenes no orales, como los sistemas transdérmicos, podría de hecho reducir la lista de eventos adversos. Un reciente estudio realizado por Scarabin y col.¹⁰ demostró que las usuarias de terapias estrogénicas transdérmicas no mostraban aumento del riesgo de eventos tromboembólicos, incluida la embolia pulmonar. La frecuencia de eventos tromboembólicos entre las usuarias de estrógenos transdérmicos fue la misma que la observada entre usuarias de placebo, mientras que se observó un marcado y esperado aumento del riesgo de eventos entre usuarias de estrógenos orales.

La utilización de regímenes transdérmicos como terapia menopáusica por parte de las mujeres es cada vez más popular, ya que los resultados clínicos con ellos son similares a los de los regímenes orales y porque los tratamientos transdérmicos se caracterizan por una posología considerablemente más fácil de cumplir, ya que no requiere el uso diario ni oral. Futuros estudios con estrógenos transdérmicos y regímenes combinados, en particular ensayos prospectivos y aleatorizados, delimitarán mejor los beneficios y riesgos clínicos de la liberación transdérmica de esteroides sexuales para el tratamiento de la menopausia.

La elección de la terapia hormonal ideal requiere el análisis de las necesidades de la paciente, así como una exhaustiva evaluación de los datos disponibles acerca de los variados regímenes de terapia hormonal. Dado que todos los regímenes de TRH combinada proveen alivio similar de los síntomas vasomotores y protección contra la osteoporosis y la hiperplasia endometrial es importante considerar distinciones entre los progestágenos y los sistemas de liberación al seleccionar un régimen de terapia hormonal. Los datos concernientes a los efectos adversos y los riesgos asociados con los progestágenos, así como el impacto de los aspectos del cumplimiento sobre la calidad de vida y la continuación del tratamiento ilustran la necesidad de que los médicos elijan un régimen de terapia hormonal que se adapte lo mejor posible a la destinataria, para proveerle un perfil óptimo de efectos adversos, beneficios para su estilo de vida y un impacto positivo sobre los parámetros fisiológicos (por ejemplo, el perfil lipídico), sobre la base de los factores de riesgo individual, los componentes progestacionales de la terapia hormonal combinada y los deseos y necesidades particulares de cada paciente individual.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2005



Más información en www.siicsalud.com:
bibliografía, full text y patrocinio.

El papel de la pancreatometomía proximal para el tratamiento de la pancreatitis crónica

Hellenic Air Forces General Hospital, Atenas, Grecia



Artículo breve escrito por el autor para la edición en papel. El artículo amplio se publica en www.silcsalud.com/dato/dat042/05224024.htm



George H. Sakorafas, Columnista Experto de SIIIC
Surgeon, Consultant, GI Surgery, Endocrine Surgery,
Department of Surgery, 251 Hellenic Air Forces General
Hospital, Atenas, Grecia

Abstract

The surgical approach to the patient with chronic pancreatitis has recently been changed. Improvements in surgical techniques and a better understanding of the pathophysiology of chronic pancreatitis (CP) resulted in a clear trend toward resectional procedures in chronic pancreatitis, including proximal pancreatoduodenectomy (pancreatoduodenectomy and the newer duodenum- and common bile duct- preserving Beger and Frey procedures). Proximal pancreatectomy can achieve satisfactory results concerning pain relief (> 80 %) and quality of life in selected patients with head-dominant CP. Beger and Frey procedures were associated with lower early and late mortality and morbidity. When a strong suspicion for an underlying malignancy exists, pancreatoduodenectomy should be preferred in surgically fit patients, since this is an adequate procedure for both CP and pancreatic cancer.

El manejo de la pancreatitis crónica (PC) es un problema difícil y que plantea desafíos. El tratamiento inicial es casi siempre de tipo conservador; sin embargo, se requerirá la realización de cirugía en un subgrupo selecto de pacientes. Las indicaciones para ésta en casos de PC incluyen el dolor incapacitante y médicamente intratable, la sospecha de neoplasia y las complicaciones de órganos adyacentes, como las obstrucciones gastrointestinales y biliares, la formación de pseudoquistes, hemorragia, etc.¹⁻⁴

Antes de 1985, el énfasis quirúrgico y la filosofía resectiva estaban basados en la creencia de que el grado o cantidad de dolor pancreático era proporcional al tamaño del parénquima comprometido. En general, las resecciones distales subtotales se realizaban desde la cola y hacia la cabeza del páncreas: 60% al 80% al 95% de las resecciones.^{3,4} Estas resecciones distales evitaban la necesidad de duodenopancreatectomía, la cual requería duodenectomía y anastomosis bilioentérica, las cuales, en aquella época, acarrearaban morbilidad y mortalidad operatorias significativas. Los resultados a largo plazo eran malos, no sólo en cuanto al alivio del dolor sino también por las insuficiencias pancreáticas endocrinas y exocrinas resultantes ocasionadas por el 80% al 95% de las resecciones. Durante las tres últimas décadas, avances de importancia en nuestro entendimiento de la fisiopatología de la PC, la mejoría en las tasas de mortalidad y morbilidad luego de cirugías pancreáticas importantes y la adopción de métodos sofisticados de diagnóstico determinaron cambios en nuestra filosofía quirúrgica para el manejo de la PC.⁴⁻⁶ Con la utilización de métodos por imágenes modernos ahora es posible estudiar los cambios estructurales del páncreas y de los órganos adyacentes y, en consecuencia, el procedimiento quirúrgico puede ser adaptado o ajustado para cubrir las necesidades de cada paciente. Como resultado, en la actualidad se realizan, raramente, resecciones pancreáticas extensas con tejido re-

Resumen

El abordaje quirúrgico del paciente con pancreatitis crónica cambió recientemente. Las mejoras en las técnicas quirúrgicas y la mejor comprensión de la fisiopatología de la pancreatitis crónica (PC) provocaron una clara tendencia hacia los procedimientos de tipo resectivos para esta patología, como la duodenopancreatectomía (duodenopancreatectomía y los procedimientos más nuevos de Beger y de Frey con preservación del duodeno y del conducto colédoco). La pancreatometomía proximal puede lograr resultados satisfactorios en relación con el alivio del dolor (> 80%) y con la calidad de vida en pacientes selectos con cáncer de páncreas localizado principalmente en la cabeza del órgano. Los procedimientos de Beger y Frey se asociaron con morbilidad y mortalidad tempranas y tardías menores. Cuando existe una fuerte sospecha de enfermedad maligna subyacente, debería preferirse la duodenopancreatectomía en pacientes quirúrgicamente aptos, ya que éste es un procedimiento adecuado tanto para la PC como para el cáncer de páncreas.

manente "a ciegas".²⁻⁶ Por el contrario, las pancreatometomías proximales (incluidas la duodenopancreatectomía y los nuevos procedimientos con resección de la cabeza del páncreas y con preservación del duodeno de acuerdo con Beger y Frey) se utilizan con frecuencia en pacientes seleccionados con PC.⁵ Este trabajo detalla la base fisiopatológica de la pancreatometomía proximal para el manejo de la PC, sus indicaciones y sus resultados.

Base fisiopatológica de la pancreatometomía proximal en la pancreatitis crónica

El dolor es la presentación clínica más frecuente y la indicación principal de cirugía en la PC.^{4,6} Su etiopatogenia parece ser multifactorial y compleja. Dos teorías complementarias ofrecen en estos casos la base fisiológica para la cirugía:

Teoría de la inflamación neural

Los nervios pancreáticos, abundantes en el parénquima pancreático y en los tejidos peripancreáticos, están involucrados en el proceso fibroinflamatorio que caracteriza la PC.^{7,8} Como consecuencia, se producen cambios anatómicos y funcionales en los nervios, principalmente en la vaina perineural.⁹ Neurotransmisores y diferentes noxas locales (por ejemplo, histamina, serotonina, sustancia P, prostaglandinas, bradicininas, citocinas, acidosis, enzimas pancreáticas digestivas, etc.) son liberados localmente y estimulan los receptores para el dolor debido al daño tisular y a la inflamación visceral,^{8,9} lo que apoya el papel de la inflamación crónica neural en la patogénesis del dolor. Esta teoría sustenta la resección pancreática como método de tratamiento quirúrgico para la PC; los procedimientos de resección logran el alivio del dolor a través de la eliminación del parénquima pancreático lesionado (o del más lesionado), lo que interrumpe la vía neural que transmite el estímulo doloroso.

Teoría del compartimento pancreático

Otra hipótesis alternativa es que el incremento en la presión intersticial y ductal causa un síndrome compartimental localizado "visceral", el cual puede ser la causa del dolor en la PC. Los nervios pancreáticos sensibilizados por los estímulos químicos nocivos son

Participó en la investigación: Adelais G. Tsiotou, MD, Children's Hospital.

Recepción: 16/7/2004 - Aprobación: 28/2/2005

Enviar correspondencia a: George H. Sakorafas, MD, PhD. Arkadias 19-21, GR-115 26 Atenas, Grecia.

también hipersensibles a los estímulos mecánicos, como el incremento de las presiones pancreáticas.¹⁰ Se documentó la hipertensión del conducto pancreático (presión normal: 7 a 15 mm Hg; en PC: 20 a 80 mm Hg) y del parénquima (presión normal: menor a 20 mm Hg; en PC: 150 a 250 mm Hg).^{11,12} Esto puede deberse a la fibrosis que envuelve el páncreas crónicamente inflamado y limita la capacidad de la glándula para expandirse durante períodos de secreción exocrina y para absorber la presión provocada por el incremento en el volumen y la presión ductales. La hipertensión del conducto pancreático puede ser secundaria a una secreción exocrina continua hacia una obstrucción más proximal.¹³ La isquemia pancreática resultante de este "síndrome compartimental" puede estar involucrada en la patogenia del dolor de la PC.^{14,15}

Una teoría interesante propuesta recientemente para la patogénesis del dolor en la PC es que el "marcapasos" de la enfermedad reside en la cabeza pancreática. Esto no sólo es resultado de una cantidad relativamente grande de parénquima en esta localización, también se basa en la observación de que en un número elevado de pacientes a quienes se va a intervenir quirúrgicamente el proceso inflamatorio se localiza en la cabeza del páncreas, lo que inicia al menos uno de los siguientes procesos: estenosis del conducto pancreático, compresión del conducto colédoco con episodios clínicos recurrentes o subclínicos de colangitis, compresión –o incluso obstrucción– del duodeno y revestimiento de los vasos retropancreáticos.¹⁶ En otras palabras, en la PC, patogénicamente, el "triángulo crucial" se localiza en la cabeza del páncreas, entre el conducto colédoco distal, el conducto pancreático principal y la vena porta/mesentérica superior. A partir de mediados de la década de 1980, este concepto generó un creciente interés sobre la pancreatometomía proximal para el manejo quirúrgico de esta patología. La mejoría en la mortalidad operatoria impulsó la resección pancreática proximal. Así, a comienzos de la década de 1980 y hasta la actualidad, las tasas de mortalidad descendieron a menos de 5% en muchas instituciones en el mundo y varios centros informaron recientemente series de duodenopancreatometomías con más de 100 casos sin mortalidad hospitalaria.^{17,18}

Indicaciones

La pancreatometomía proximal está indicada en un gran porcentaje de pacientes seleccionados cuya PC afecta principalmente la cabeza del páncreas. Tradicionalmente, la PC con conducto largo (es decir, con conducto pancreático principal mayor a 7 mm) era tratada mediante pancreatoyeyunostomía lateral, mientras que la enfermedad con conducto pequeño generalmente requiere algún tipo de resección pancreática (lo que depende, en gran medida, de la localización principal de la patología). El dolor médicamente intratable e incapacitante es la indicación más importante de cirugía. Con frecuencia existe una masa inflamatoria en la cabeza del páncreas, lo que hace sospechar la presencia de neoplasia. El proceso fibroinflamatorio puede también causar complicaciones a partir de los órganos adyacentes (como estenosis biliar o duodenal, formación de pseudoaneurismas con episodios de hemorragia o sin ellos, etc.).^{2,3}

Dado que la asociación entre PC y cáncer de páncreas es bien conocida,^{19,20} la sospecha de neoplasia debería mencionarse específicamente como indicación para cirugía. En un informe reciente

de la Clínica Mayo, hallamos que se advirtió sospecha de neoplasia en 64% de 105 pacientes sometidos a duodenopancreatometomía debida a PC.²¹ Debería mantenerse un alto índice de sospecha y, en especial, cuando existe una masa inflamatoria en la cabeza pancreática asociada con estrechez dominante del conducto pancreático. De otra manera, existe riesgo de no poder tratar un cáncer de páncreas potencialmente curable (por ejemplo, cuando se efectúa puente bilioentérico o gastroyeyunostomía para liberar una obstrucción coledociana o el duodeno). A pesar de la adopción de herramientas diagnósticas sofisticadas, como los métodos radiológicos (colangiopancreatografía retrógrada endoscópica, tomografía computada, resonancia magnética y ecografía endoscópica), la citología por aspiración con aguja fina y aun las técnicas de biología molecular, en un alto porcentaje de casos (hasta 30%) resulta imposible para el cirujano señalar antes de la cirugía si una masa localizada en la cabeza del páncreas es inflamatoria o neoplásica. Esto puede ser difícil aun para el cirujano experimentado en el quirófano, incluso con el examen histológico por congelación de las biopsias escisionales o mediante agujas, ecografía intraquirúrgica, ductoscopia pancreática, etc. En estos casos, la incertidumbre sólo puede resolverse con el estudio histológico de las muestras por resección radical (por ejemplo, duodenopancreatometomía).¹⁹⁻²² Cuando en verdad existe una neoplasia subyacente en la cabeza del páncreas, el corte a través del tejido neoplásico durante los procedimientos de Beger o de Frey puede provocar la diseminación de las células tumorales; esto es desaconsejable desde el punto de vista oncológico.

En consecuencia, el cirujano que se enfrenta con una masa sospechosa en la cabeza del páncreas debería removerla mediante duodenopancreatometomía aun ante la falta de pruebas que corroboren la presencia de neoplasia, siempre que la resección pueda realizarse con un riesgo razonable, pero también con el conocimiento de que la duodenopancreatometomía se realizará, en ocasiones, por la sospecha de neoplasia, sólo para encontrar otra etiología causante de la masa pancreática (por ejemplo, PC).^{20,22}

Resultados

Mortalidad y morbilidad

Hace aproximadamente 20 años, la duodenopancreatometomía se asociaba con una mortalidad operatoria prohibitiva (cerca del 20%, con valores entre 10% y 44%).²³ A comienzos de la década de 1980 y hasta la actualidad, las tasas de mortalidad descendieron a menos del 3% en muchas instituciones, probablemente como resultado de las mejoras en los servicios de apoyo y la experiencia dedicada a la duodenopancreatometomía en casos de neoplasia (tabla 1).^{21,24-29} Algunas complicaciones, como la interrupción de la pancreatoyeyunostomía –fatal en muchas ocasiones hace 30 años–, en la actualidad es poco frecuente que causen la muerte y, en consecuencia, aunque todavía existe mortalidad asociada con la duodenopancreatometomía, pocos

Tabla 1. Resultados de la duodenopancreatometomía en la pancreatitis crónica.

Autor (Ref nº)	Nº. de pacientes	Mortalidad operatoria (%)	Morbilidad operatoria (%)	Insuficiencia endócrina (%)		Insuficiencia exócrina (%)		Alivio del dolor (%)	Seguimiento (años)
				Preop	Posop	Preop	Posop		
Stapleton y cols, 1996 (24)	52	0	46	3.8	30.7	38	80	80	4.5
Martin y cols, 1996 (25)	54	1.8	30	15	42	10	80	92	5.2
Rumstadt y cols, 1997 (26)	134	0.7	18	33	55	26	48	88	8.3
Stone y cols, 1988 (27)	15	0	20	10	40	26	67	80	6.2
Traverso y Kozarek, 1997 (28)	47	0	-	-	+ 37	-	-	100	3.5
Rossi y cols, 1987 (29)	73	2.7	32	25	69	26	75	80	5
Ho y Frey, 1997 * (1)	447	1.1	-	21	53	43	72	82	4.2
Sakorafas y cols, 2000 (21)	105	3	32	8	48	17	47	89	6.6

(*) Series colectivas

Tabla 2. Resultados de los procedimientos más nuevos [Frey (*) y Beger (**)] en la pancreatitis crónica.

Autor (Ref nº)	No. de pacientes	Mortalidad operatoria (%)	Morbilidad operatoria (%)	Insuficiencia pancreática endócrina (%)		Insuficiencia pancreática exócrina (%)		Alivio del dolor (%)	Seguimiento (años)
				Preop	Posop	Preop	Posop		
(*) Frey y Akimura, 1994 (31)	50	0	22	20	31	24	35	87	3
(**) Izbicki y cols, 1995 (32)	20	0	20	40	40	45	45	95	1.5
(*) Izbicki y cols, 1995 (32)	20	0	9	40	40	41	41	94	1.5
(**) Buchler y cols, 1997 (33)	298	1	28	48	50	-	-	88	6
(*) Izbicki y cols, 1997 (34)	36	0	22	Sin cambios		Sin cambios		93 %	2.5
(**) Izbicki y cols, 1997 (34)	38	0	32	Sin cambios		Sin cambios		95 %	2.5
(*) Ho y Frey, 1997(#)(1)	75	0	-	19	29	24	41	88	3.2
(**) Ho y Frey, 1997 (#)(1)	284	0.7	-	20	35	55	70	88	2.7

(#) Series colectivas

pacientes fallecen como consecuencia de esta intervención.³⁰ Los procedimientos de Beger y Frey se asociaron con menores tasas de morbilidad y mortalidad (cerca de 0), al ser comparadas con la duodenopancreatectomía (tabla 2).^{1,31-34}

Resultados a largo plazo

La duodenopancreatectomía logró el alivio del dolor y buena calidad de vida en más del 80% de los pacientes seleccionados (tabla 1). Sin embargo, la selección cuidadosa de éstos, basada en los cambios estructurales del páncreas (definidos por la evaluación preoperatoria y los hallazgos intraoperatorios), es un deber para conseguir buenos resultados. Las insuficiencias pancreáticas exocrina y endocrina, en tanto reflejan la historia natural de la enfermedad en el tejido remanente, están probablemente aceleradas por la duodenopancreatectomía (tabla 1).

Los procedimientos de Frey y de Beger (los cuales combinan resección y drenaje) lograron el alivio del dolor en un gran porcentaje de pacientes (hasta 95%) (tabla 2). La función pancreática –en especial, la endocrina– quedó preservada, en general, luego de estos procedimientos (tabla 2). Estos dos métodos tuvieron resultados comparables en términos de alivio del dolor (93% contra 95%, Beger), control de las complicaciones de órganos adyacentes (91% contra 92%, Beger), calidad de vida (incremento del 67% en el índice global de calidad de vida en ambos grupos) y en las funciones exocrina y endocrina, las cuales no evidenciaron deterioro adicional luego de ambos tipos de cirugía. La única diferencia que se encontró fue la significativamente menor morbilidad posquirúrgica luego del procedimiento de Frey (22% contra 32% luego de la técnica de Beger).³⁴

Comentarios

En la actualidad, la pancreatomectomía proximal representa el procedimiento resectivo realizado con mayor frecuencia para el tratamiento de la PC.⁵ La indicación más común es el dolor intratable proveniente de la enfermedad con conducto pequeño y que predomina en la cabeza del órgano. La selección cuidadosa de los pacientes, el empleo de herramientas diagnósticas modernas (como tomografía computada, imágenes por resonancia magnética, colangiopancreatografía retrógrada endoscópica, ecografía endoscópica, etc.) y la base de los cambios estructurales en la glándula y los órganos adyacentes son obligatorios para conseguir buenos resultados.^{2,3}

Desde el punto de vista técnico, y debido a los intensos cambios fibroinflamatorios y a la adhesión de la cabeza pancreática a los vasos peripancreáticos que la rodean, la parte resecional de la duodenopancreatectomía y el procedimiento de Beger pueden ser técnicamente dificultosos y desafiantes. La técnica quirúrgica meticulosa es un deber para evitar la hemorragia intraoperatoria grave.³⁵ El procedimiento de Frey es técnicamente más sencillo que el de Beger o el de la duodenopancreatectomía, ya que no hay transección del páncreas por encima de la vena

porta. La pancreatomectomía puede ser difícil durante la etapa resecional sino también durante el proceso de reconstrucción posterior a la duo-denopancreatectomía. Esto es especialmente cierto en relación con la anastomosis bilioentérica, en donde el conducto colédoco es de paredes finas y de diámetro pequeño (es

decir, cuando no existe estenosis asociada del conducto colédoco).³⁶ Esto representa otra ventaja de los nuevos procedimientos de Beger y de Frey “con preservación del duodeno”. Por el contrario, la pancreatoyeyunostomía es, en general, más fácil y segura. Esto se debe fundamentalmente a la textura fibrosa del parénquima pancreático en la PC, lo que sostiene bien las suturas, y a la asociación frecuente con insuficiencia pancreática exocrina, lo que provoca una reducción en la secreción enzimática y de líquidos pancreáticos.

La pancreatomectomía proximal logra alivio del dolor y buena calidad de vida en un alto porcentaje de pacientes seleccionados cuidadosamente con enfermedad predominante de la cabeza del páncreas. La morbilidad y la mortalidad son aceptables en manos experimentadas. El inicio de diabetes y de esteatorrea, que refleja la historia natural de la enfermedad, probablemente esté acelerado por la duodenopancreatectomía. Los nuevos procedimientos “de pasaje gastroduodenal y conservación de la continuidad del conducto colédoco” (Beger y Frey) se asocian con tasas más bajas de morbilidad y mortalidad, a la vez que preservan la función pancreática. Sin embargo, la fuerte sospecha de patología tumoral subyacente (por ejemplo, masa en la cabeza pancreática asociada con estrechez dominante del conducto pancreático principal) debería considerarse como una indicación para la resección radical, por ejemplo, duodenopancreatectomía, ya que éste es un procedimiento adecuado tanto para la PC como para la enfermedad neoplásica.^{2,3,19,20}

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2005



Más información en www.siicsalud.com: bibliografía, full text y patrocinio.

Trastornos del sueño durante la menopausia

Universidad & Hospital Metropolitano, Barranquilla



Artículo breve escrito por el autor para la edición en papel. El artículo amplio se publica en www.sicisalud.com/dato/dat041/04d07000.htm



Guillermo Acosta Osio, Columnista Experto de SIIC
Profesor Titular y Director del Departamento de Gineco/Obstetricia,
Coordinador de la Clínica de Menopausia, Universidad & Hospital
Metropolitano, Barranquilla, Atlántico, Colombia.

Abstract

A review of sleep disorders during menopause is made; the probable etiology, inciter factors, and the importance of the clinical history and differential diagnosis. The importance of the hormone replacement therapy and its alternative treatments, have also being analyzed.

La menopausia, que es el cese permanente de las menstruaciones por un mínimo de 12 meses, se divide en tres períodos, a saber: premenopausia, que se inicia desde 5 a 6 años antes y se considera también homóloga al climaterio (el climaterio marca en la mujer el fin de la capacidad reproductora, con disminución gradual de la función ovárica y estrógenica);¹ menopausia propiamente dicha, que se inicia al estar la mujer 12 meses sin presentar ciclo menstrual, y posmenopausia, que comprende hasta 15 años después.¹

La menopausia es una etapa es muy compleja y variable en la vida de cada mujer, pues las fluctuaciones impredecibles de la función ovárica a la que está sometida se manifiestan de múltiples maneras, afectan todo el organismo femenino, desde la piel, pasando por las mucosas y llegando hasta el cerebro, arterias, etc. Estos cambios hormonales, marcados con elevación de LH y FSH, disminución de los estrógenos por la menor producción folicular, reducción de progesterona y ausencia de andrógenos ováricos,² producen modificaciones en el ciclo menstrual, que se vuelve más largo o más corto, con sangrado más abundante, de mayor duración e irregular. Cuando investigamos otro tipo de alteraciones asociadas encontramos, en el ámbito neurovegetativo: sofocos, palpitaciones, parestesias, náuseas, cefalea, vértigo y, apenas mencionado, el insomnio.^{3,4}

También se describen otros trastornos psicológico-cognitivos, que incluyen depresión, irritabilidad, falta de concentración, alteración de la memoria y olvido, así como dificultades sexuales por disminución de la lubricación vaginal, alteraciones en la libido, dispareunia, prurito e incontinencia urinaria.³

Vale la pena recordar que la fisiopatología del sueño en la perimenopausia está relacionada con un desequilibrio neuroendocrino y no es solamente de índole psíquica, que los trastornos depresivos asociados confirman lo anterior y que estos trastornos son más endocrinológicos que psicológicos o sociológicos ya que las aminas biógenas están implicadas profundamente. El sueño superficial tipo REM y de fases de vigilia en plena noche se asocia a pulsos de LHRH determinados por elevación de la noradrenalina, y el sueño profundo está en relación con la elevación de la serotonina y sustancias serotoninérgicas (triptófano) que determinan una acción sedante en estas mujeres; la mujer perimenopáusica duerme mal y tiene sofocos debido al predominio de la noradrenalina sobre la serotonina, por consiguiente, hay aumento de los pulsos hipotálamicos de LHRH, de LH y alteraciones secundarias vasomotoras, del sueño y excitabilidad, produciéndose a su vez efectos secundarios por estas causas.²⁻⁵

La disminución normal de las funciones del SNC relacionada con la edad afecta no sólo la función cognitiva, emocional y motora, sino también la capacidad de generar sueño profundo en el momento adecuado de la noche. Es importante tener en cuenta que el sueño es un proceso activo del cerebro y no sólo la ausencia del estado de vigilia.^{6,7}

Resumen

Se realiza una revisión de los trastornos del sueño durante la menopausia, su probable etiología, factores desencadenantes, la importancia de la historia clínica y el diagnóstico diferencial; también se analiza la importancia de la terapia hormonal de reemplazo y los tratamientos alternativos.

A partir de una revisión de la literatura encontramos que los trastornos del sueño se mencionan como algo muy común de la perimenopausia, pero todavía no se observa que se les asigne la importancia que conllevan. Según Kravitz⁸ en su estudio multiétnico con 12 603 mujeres, se incluyó caucásicas, americanas, chinas, japonesas, africanas e hispanas de 40 a 55 años, encontró alteraciones en el sueño en el 38% de esta población, con la incidencia más baja en la premenopausia (31%), la más alta en la perimenopausia tardía (45.4%) y en la posmenopausia quirúrgica (47.6%). También encontró diferencias entre los grupos étnicos: el 28% de las japonesas y el 40% de las caucásicas presentaron alteraciones, este autor concluye que las dificultades para conciliar el sueño tienen relación con la transición menopáusica y no con la edad de la mujer y que los síntomas vasomotores tienen alta relación con esta problemática.⁸ Al revisar la frecuencia de consultas por síntomas, encontramos que los estados depresivos se presentan en 72%, los sofocos en 69%, la sudoración en 58% y, en cuarto lugar, el insomnio, con 63%.⁹ Goonaratna,¹⁰ en Sri Lanka, encontró el insomnio en primer lugar con 57.5%; seguido de dolor articular, 55.8%; sudoración nocturna, 55.6%; sofocos, 40.2%; irritabilidad, 35%, y cefaleas, 33%; éste es de los pocos autores que le dan a este síntoma que afecta el estilo de vida de la mujer la importancia que se merece. Salvatierra¹¹ incluye el insomnio entre los síntomas psicológicos en último lugar, y coloca en primer término la disminución del rendimiento (¿a causa del insomnio?), seguida de astenia, nerviosismo, depresión y frigidez. Otro autor que encontró disminución del rendimiento o letargia es Yahya,¹² quien recogió datos de 20 pueblos situados en las afueras de la ciudad de Lahore, India, y detectó entre los síntomas asociados a la menopausia, en primer lugar, la letargia, 65.4%; seguida de alteraciones en la memoria, 57.7%; síntomas urinarios, 56.2%; agitación, 50.8%; depresión e insomnio, en quinto lugar, 38.5%; sofocos, en sexto lugar, 36.2%, y por último dispareunia, 16.9%, con un promedio de duración de los síntomas de 2 a 30 meses.

Nora Keenan,¹³ en su estudio con 2 602 mujeres, encontró entre los ocho síntomas analizados los sofocos, 62.9%; sudoración nocturna, 48%; problemas para dormir, en tercer lugar, 41.1%, e incluso encontró que cerca de 45% de las mujeres no consultaban por estas molestias y que solamente 16% no manifestaron sintomatología alguna.

Steiger¹⁴ manifiesta que las alteraciones del sueño asociadas a depresión, como la reducción en la continuidad del sueño y el sueño superficial, son mayores en la mujer posmenopáusica que en la premenopáusica, e incluso el aumento de la FSH se correlaciona con disminución del sueño superficial; en mujeres premenopáusicas las alteraciones no tuvieron nada que ver con la secreción hormonal.

La inestabilidad vasomotora se presenta en 85% de las pacientes, varía entre 40 y 1 o 2 sofocos al día, con aumentos de la temperatura de hasta 3°C debido a los cambios en la termorregulación provocados por alteraciones de la neurotensina, catecolamina y LH.^{15,16} Uno de los principales síntomas de estos sofocos es la alteración del sueño, produciéndose a su vez insom

Recepción: 4/8/2004 - Aprobación: 19/11/2004

Enviar correspondencia a: Profesor Guillermo Acosta Osio. MD, MDU. - K 50 # 80-260 El Prado - Barranquilla, Atlántico, Colombia.

nio, fatiga, depresión, nerviosismo e irritabilidad, ya que la eficacia del sueño es menor y la latencia hasta REM aumenta.¹⁷ Polo-Kantola y col.¹⁸ evaluaron en 63 pacientes la relación entre síntomas vasomotores y anomalías en el polisomnograma, sin encontrar alteraciones en éste, y concluyen que la masa corporal y la edad tienen mayor efecto en la alteración de la calidad del sueño que los sofocos.

Los trastornos del sueño durante la menopausia tienen diferentes grados de intensidad y pueden ser crónicos o transitorios, incluyen dificultad para dormirse en la noche, inquietud en el reposo nocturno con sueño ligero, despertar temprano, acortamiento de la duración del sueño y despertar a mitad de la noche sin dormir más.⁶ La dificultad para dormirse en la noche o iniciar el sueño es característica en pacientes con ansiedad de desempeño en el sueño y relaciones inadecuadas con frustración por su insomnio al momento de irse a dormir. El no iniciar el sueño puede vincularse con un menor impulso para dormir debido a actividad física inadecuada, a sueño diurno excesivo o a tratar de dormir a la hora equivocada por alteración o inversión del ciclo circadiano; es importante considerar también los trastornos de ansiedad, el sueño disfuncional, los hábitos de la persona y los trastornos dependientes de hipnóticos o el síndrome de piernas inquietas.^{3,4,6}

La dificultad para mantener el sueño o la inquietud en reposo pueden ser causadas por trastornos psiquiátricos o médicos, por el síndrome de piernas inquietas, apnea del sueño, trastornos ambientales, pesadillas o ingestión de alcohol.^{6,14}

El acortamiento de la duración del sueño se considera natural si ha estado presente durante la vida adulta, si no se presenta fatiga ni somnolencia durante el día, si la mujer refiere que el sueño breve siempre le resultó reconfortante y si las siestas son poco frecuentes o breves.¹⁹ En el despertar temprano por la mañana se deben considerar la depresión, el uso de hipnóticos de acción corta y el síndrome de fase avanzada del sueño.²⁰

Las investigaciones en laboratorios del sueño detectaron que durante la menopausia se presenta afectación de las fases REM, con acortamiento de su tiempo total y alargamiento de la latencia y, aunque es más intensa con la presencia de sofocos, la correlación entre ambos no es absoluta.^{18,20}

De todas formas, cuando se presentan trastornos del sueño es necesario distinguir si son secundarios a los sofocos, a procesos depresivos o alteraciones hipotalámicas, por hábitos inadecuados como el exceso de siestas, al uso de estimulantes como café, alcohol, tabaco, fármacos, a molestias físicas por problemas de salud como artritis o dolores de otra etiología e incluso por nicturia.^{3,4,9} Según el boletín técnico del Colegio Americano de Obstetricia y Ginecología (ACOG),²¹ el trastorno más frecuente del sueño en la perimenopausia es el alargamiento de la latencia, es decir que el tiempo desde que la paciente se acuesta hasta que se duerme no debe exceder los 10 minutos, pues si supera ese tiempo, se puede considerar que ya presenta trastorno del sueño.

Es importante un buen interrogatorio para conocer la etiología y así dar el tratamiento indicado. Se debe investigar la cronicidad, el esquema actual de sueño-despertar, la hora en que la paciente se acuesta, la hora en que apaga las luces, latencia, duración del sueño, despertares nocturnos y su frecuencia; diferencia entre días de semana y fines de semana, conducta durante los periodos en que la paciente está despierta y los factores que contribuyen al despertar, si existen trastornos en el desempeño laboral, en actividades sociales; cómo se comporta su compañero de cama en general. Se debe también indagar acerca de si presenta ansiedad o depresión, la utilización de fármacos, alcohol, cafeína, tabaco, etc.;^{5,22} los problemas psiquiátricos,²³ los problemas médicos como hipertensión, diabetes, insuficiencia cardíaca, dolor lumbar, de cadera, osteoartritis y trastornos gastrointestinales también deben ser analizados.²⁴ Recomendando el documento publicado por la Asociación Americana de Trastornos del Sueño, en el que se incluye información amplia para clasificar dichos trastornos.²⁵

Owens²⁶ estudió 521 mujeres con menopausia y encontró que el 42% de ellas reportaban algún tipo de disturbio en el sueño, asociado con altos niveles de ansiedad, depresión, estrés y elevación leve de la presión, presentándose con más énfasis en aquellas que estaban en transición hacia la menopausia sin terapia de reemplazo hormonal (TRH). Al realizar un estudio polisomnográfico a pacientes entre 56 y 77 años, se encontró mayor tendencia a dormir en la tarde y acortamiento del sueño con despertar tem-

prano.²⁷ Shahar y col.,²⁸ revisaron 2 852 mujeres mayores de 50 años y encontraron también que aquellas sin TRH, presentaban hasta el doble de alteraciones del sueño y concluyen que la terapia hormonal podría jugar un papel para prevenir estos trastornos. Young²⁹ estudió 589 mujeres en el laboratorio del sueño y encontró que los eventos de apnea o hipopnea por hora se incrementaron en la transición menopáusica, siendo mayores en la perimenopausia que en la premenopausia y mayores aun en la posmenopausia, concluye que la evaluación de la calidad del sueño en la mujer durante la menopausia debe realizarse con prioridad, sobre todo en aquellas que roncan, están somnolientas o tienen sueño insatisfactorio.

Bixler³⁰ realizó un estudio más amplio, en una primera fase incluyó 12 219 mujeres y 4 364 hombres, de entre 20 y 100 años, y de éstos seleccionó para una segunda fase 1 000 mujeres y 741 hombres con trastornos, para una noche de estudio en el laboratorio del sueño; encontró que la apnea del sueño era más frecuente en hombres, con una relación de 3.3:1, este tipo de apnea fue menor en la premenopausia (0.6%) y en la posmenopausia con TRH (0.5%) y al parecer se asoció con obesidad. En las mujeres posmenopáusicas sin TRH, Bixler encontró que la alta incidencia de apnea fue significativamente mayor que en aquellas que recibían TRH (2.7% vs. 0.6% p = 0.02). Este autor concluye que la menopausia es un factor de riesgo de apnea del sueño en las mujeres, pero en aquellas con TRH este riesgo es menor.

El tratamiento debe ser individualizado para cada paciente e iniciarse una vez se tenga el diagnóstico preciso; para los trastornos del sueño debidos a la menopausia, el ejemplo clásico del efecto de los estrógenos se puede observar en varios estudios. Schiff y Regestein³¹ suministraron 0.625 mg de estrógenos conjugados vs. placebo a 16 mujeres, 8 con salpingo-ooforectomía y 8 con menopausia natural. Al mes de tratamiento notaron que las que habían recibido estrógenos disminuyeron significativamente la fase de latencia (p < 0.05) y tenían más sueño REM (p < 0.05) con diferencias significativas en el tiempo total de sueño, el tiempo para despertar y en cada estadio del sueño, que aquellas que recibieron placebo. Polo-Kantola y Erkkola³² realizaron un estudio similar con 63 pacientes para evaluar la mejoría en la calidad del sueño con los estrógenos, concluyeron que esta terapia mejora significativamente el sueño de la mujer menopáusica, favorece el sueño en la mujer con insomnio o el sueño alterado por los sofocos y que la mejoría de los síntomas climatéricos fue el mejor factor predictivo beneficioso de los estrógenos sobre el sueño.

Keefe y col.³³ encontraron que al mes de tratamiento con estrógenos solos o asociados a progesterona, el síndrome de apnea del sueño se redujo en todas las pacientes; esta reducción fue de hasta el 50% en las que recibieron ambos fármacos y el distrés respiratorio disminuyó 25% en todas, aconsejan seguir realizando este tipo de estudios para reunir mayor número de pacientes. De todas formas, el tratamiento con estrógenos en la posmenopausia ayuda a restaurar los parámetros normales del electroencefalograma durante el sueño, lo cual contribuye a mejorar las funciones cognitivas.³⁴ No obstante, después de conocer los resultados del estudio Women's Health Initiative (WHI),³⁵ recordamos que debemos ser prudentes y que el tratamiento debe ser individualizado cuando se van a indicar hormonas; debemos evaluar los riesgos, los beneficios³⁶ y considerar las recomendaciones de la Sociedad Internacional de Menopausia (IMS) para la TRH.³⁷

Los hipnóticos sedantes pueden ser apropiados pero todavía no están aprobados por la Academia Americana de Medicina del Sueño para su uso a largo plazo,⁶ por lo que el énfasis está puesto en las técnicas conductuales para reformar los hábitos. Cuando el principal problema es iniciar el sueño se aconseja un agente con vida media breve tipo zaleplón o zolpidem (que no son benzodiazepinas); cuando se trata de mantener el sueño se aconseja uno de vida media intermedia, como lorazepam o temazepam; en tanto que los de vida media prolongada, como el flurazepam, se reservan para pacientes no ancianos que requieren tratamiento diurno con ansiolíticos,⁶ tratando siempre de utilizar la dosis mínima por el menor tiempo necesario.^{5,6,38}

Existen otros tratamientos alternativos que es importante mencionar, sobre todo para aquellas mujeres que deseen una alternativa diferente a la TRH o a los hipnóticos. Por ejemplo, la utilización de salvia y alfalfa, que por su acción antidopaminérgica alivia los sofocos y los sudores nocturnos y, por consiguiente, el

insomnio.³⁹ Los fitoestrógenos derivados de la soja, ricos en isoflavonas, en dosis de 35 mg al día en dos tomas durante 4 meses mejoraron significativamente la sintomatología de 190 mujeres en el Hospital de la Macarena, en España.⁴⁰ También los fitoestrógenos de la semilla de lino y del trébol rojo tienen efecto similar.⁴¹ En un estudio con 381 mujeres de entre 47 y 69 años, tratadas con una fórmula de hierbas conteniendo serpentaria, orozuz, sauzgatillo y ñame, se encontró que el 87% informaban mejoría significativa en los trastornos del sueño y otros síntomas de la menopausia.⁴² Por otra parte, en las islas de la Polinesia se utiliza mucho la kava,⁴³ en tanto que los homeópatas recomiendan la sepia para la inestabilidad vasomotora, los sudores nocturnos y la fatiga diurna por falta de sueño.⁴⁴

El uso de productos naturales para el manejo de los síntomas de la menopausia –que incluye los trastornos del sueño– está en aumento, y varios estudios^{45,46} muestran resultados que parecen tan efectivos como las terapias convencionales. Además, en un estudio reciente se utilizó acupuntura, pero sin resultados concluyentes, debido a que el grupo de mujeres con alteraciones del sueño se retiró del estudio.⁴⁷

De todas formas, además del tratamiento individualizado que reciba cada mujer para su trastorno del sueño, son muy impor-

tantes las recomendaciones para ella respecto de los hábitos sanos del sueño, e identificar sus alteraciones, si las hay, para estructurar un plan y ayudarla a modificarlos positivamente. Estos hábitos son:

- Tratar de acostarse y despertarse a la misma hora
- Tomar una ducha tibia o caliente
- Un vaso de leche o de manzanilla, tilo, valeriana
- No utilizar la cama para leer, ver televisión, discutir
- Tener el colchón y la almohada en buen estado
- No realizar actividades físicas o mentales fuertes, cenar por lo menos dos horas antes de acostarse
- Evitar las siestas
- Eliminar o disminuir el consumo de café, alcohol, tabaco
- Al apagar la luz dejar el trabajo y las preocupaciones fuera
- Conservar la habitación oscura, fresca, tranquila y, de ser posible, hacer el amor para aumentar la liberación de endorfinas y lograr un mayor relajamiento.^{5,6,19,47}

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2005



Más información en www.siicsalud.com: bibliografía y full text.

Parto mediante cesárea programada o fórceps medio: ¡Dejemos elegir a la paciente informada!

Dalhousie University, Nova Scotia, Canadá



Scott A. Farrell, Columnista Experto de SIIC
Professor Obstetrics and Gynecology. Dalhousie University,
Nova Scotia, Canadá

Abstract

Healthcare professionals must come to terms with three facts: 1) there is a compelling body of medical evidence implicating vaginal birth with pelvic floor injury which they must acknowledge and incorporate into their practice; 2) the biases inherent in the training of health care professionals colour their advice to patients and their management of the labour and delivery process; 3) women have the right to be involved in a dialogue with their health care professional concerning the relative values placed on the risks and benefits of different modes of delivery and the tools used to achieve them. Elective caesarean delivery is not the best choice for all women but a request for elective caesarean is legitimate and should be respected if a woman is properly informed. Midforceps delivery has a significant detrimental effect on the pelvic floor. Before forceps delivery is undertaken, a woman should be offered the opportunity to decline delivery by that method.

El creciente cúmulo de datos provenientes de la literatura médica respecto de los factores de riesgo específicos durante el parto y el periparto acarrea significativa angustia e incertidumbre entre los profesionales de la salud que atienden mujeres durante sus embarazos.^{1,2} Ya no se cuestiona el hecho de que se produzcan lesiones estructurales y neurológicas durante el parto y, más precisamente, durante el nacimiento por vía vaginal.³⁻⁵ El núcleo del debate gira en torno de dos factores

Resumen

Los profesionales de la salud deben enfrentarse con tres hechos: 1) existe un importante cúmulo de certezas médicas que relacionan el parto vaginal con lesiones del piso pelviano, que los médicos deben reconocer e incorporar a su práctica médica; 2) los sesgos inherentes al entrenamiento de los profesionales médicos imprimen subjetividad al consejo que brindan a sus pacientes, así como a las conductas que toman durante el trabajo de parto y el parto en sí; 3) las mujeres tienen derecho a participar en un diálogo con su médico respecto de los valores relativos asignados a los riesgos y beneficios de los diferentes modos de parto, así como de los instrumentos utilizados para lograrlos. La cesárea programada no es la mejor elección para todas las mujeres, pero es legítimo que una mujer solicite una cesárea programada, y este requerimiento debería ser respetado si la mujer fue apropiadamente informada. El parto realizado mediante fórceps medio conlleva un significativo deterioro para el piso pelviano. Antes de realizar un parto con fórceps, debería ofrecerse a la mujer la oportunidad de rehusarse a dicho procedimiento.

interconectados. El primer factor involucra el debate acerca de las evidencias que relacionan las lesiones del piso pelviano con el nacimiento. Mientras que la mayoría ha aceptado que ocurre daño, y que éste se asocia incuestionablemente con el nacimiento, muchos no creen que, como obstetras, nos encontremos en posición de saber si las elecciones que realizamos durante la conducción del trabajo de parto producirán efectos positivos o negativos sobre la salud del piso pelviano.⁶ Muchos argumentan que no existen suficientes datos que indiquen que la operación cesárea, utilizada como alternativa a las demás vías de parto, proteja la función del piso pelviano.⁷ Además, se arguye que los riesgos de la cesárea a corto y a largo plazo son

Recepción: 10/12/2003 - Aprobación: 11/6/2004

Enviar correspondencia a: Scott A. Farrell, Rm 6039, IWK Health Center, 5980 University Ave. Halifax, Nova Scotia, B3J 3G9, Canadá.

sustancialmente mayores para la madre y el bebé que los del parto vaginal, y que estos riesgos exceden cualquier beneficio potencial respecto del piso pelviano logrado por dicha operación.^{8,9}

El segundo aspecto del debate tiene que ver con los valores sostenidos tanto por los profesionales de la salud como por sus pacientes respecto de los variados riesgos y potenciales resultados que deben considerarse durante la conducción del trabajo de parto. Si bien es sabido desde hace tiempo que no todas las parturientas comparten los mismos valores, existen mujeres que vienen con una larga lista de exigencias que refuerzan su deseo de parto "natural", sin embargo se tiene menor conciencia de que los profesionales posean sus propias tendencias. Estas tendencias pueden surgir de varios factores inherentes como el sexo y la experiencia personal en nacimientos,¹⁰ pero particularmente de los preceptos inculcados por el entrenamiento de los profesionales de la salud. Estas tendencias por lo general no se basan exclusivamente en la realidad, sino que lo hacen más en el modo como ésta es sopesada y evaluada.^{7,11,12} Pueden existir diferencias significativas entre profesiones respecto de estas evaluaciones. La mayor brecha tiene lugar entre obstetras y obstétricas. Las obstétricas son entrenadas para facilitar el nacimiento por parto vaginal y minimizar la interferencia con los procesos naturales que resultan del parto vaginal. Estas profesionales tienden a favorecer el nacimiento domiciliario y los métodos de control del parto que apoyan los esfuerzos maternos durante el trabajo de parto. Las obstétricas tienden a oponerse a cualquier intervención durante el trabajo de parto y el parto en sí. Dado que ellas no están calificadas para utilizar fórceps, copa de succión o para realizar operaciones cesáreas, se encuentran naturalmente dispuestas en contra de dichas "intervenciones".¹³ Los obstetras, por su parte, son entrenados para manejar las complicaciones médicas anteparto y para tratar las complicaciones del trabajo de parto y el parto en sí. Este entrenamiento naturalmente produce en ellos tendencias hacia la intervención.¹⁴

Es poco probable que el debate se resuelva en el corto plazo debido a la sobrecogedora avalancha de datos contradictorios. El hecho es que los argumentos son multifacéticos y complejos.^{6,7,15} Es posible, sin embargo, encontrar facetas en las que la evidencia debería inclinar abrumadoramente al médico y la parturienta hacia una opción. Dos de estos aspectos nos vienen a la mente: la prueba de fórceps y la cesárea programada.

Mientras que podría argumentarse que el parto vaginal espontáneo es el mecanismo más natural para parir un neonato, podría argüirse del mismo modo que el parto con fórceps ofrece el mayor riesgo respecto de la función del piso pelviano y, particularmente, respecto del mecanismo de continencia anal.¹⁶⁻¹⁸ Tanto el parto con fórceps como el espontáneo se asocian con disfunción de la contractilidad muscular estudiada pelviana, que resulta en disminución de las presiones intravaginales en la perineometría y reducción de las presiones máximas de contracción anal voluntaria en la vectormonometría.^{17,19} Ello se asocia también con disminución de las presiones máximas y de reposo del canal anal, presumiblemente como resultado de lesiones ocultas del esfínter anal interno. El parto con fórceps provoca una particular disminución de la sensación en el canal anal y disminución del índice de simetría en la manometría anal.¹⁹ El parto con fórceps se asocia –además– con las más altas tasas de lesiones del esfínter anal, agravando el problema de la continencia.¹⁸

La cesárea programada parece proteger el mecanismo de continencia anal. No disminuye la fuerza de la musculatura pelviana ni cambia la fuerza de compresión máxima y de reposo del canal anal.²⁰ El tamaño del esfínter anal permanece inalterado luego del parto por cesárea programada.²¹ El parto por cesárea, luego de establecido el trabajo de parto, resulta en un significativo aumento de la latencia del nervio pudendo²² y la indicación tardía de cesárea durante el trabajo de parto produce significativa disminución de los parámetros de la manometría anal.²² Mientras que la cesárea intraparto no parece proteger contra la incontinencia de gases, sí evita el trauma perineal que se asocia significativamente con incontinencia fecal, una patología que produce un impacto significativo sobre la calidad de vida.¹⁶

La mayoría de las mujeres que optan por la cesárea primaria programada hacen esta elección por dos motivos. El primero es

el temor al dolor, las dificultades y la impredecibilidad asociada con el parto vaginal anticipado. El segundo es el deseo de evitar las lesiones potenciales de los órganos pelvianos y su consiguiente disfunción, que puede acarrear secuelas a largo plazo que afecten la calidad de vida y que necesiten de una intervención adicional. Existe un significativo cúmulo de certezas que apoyan las ventajas de la cesárea programada para la preservación de la función del piso pelviano. En nuestro estudio sobre mujeres primíparas que eran continentes antes de su embarazo, hallamos que la cesárea, en cualquier etapa del trabajo de parto, reducía las tasas de incontinencia urinaria posparto.⁴ En un estudio adicional hallamos que el parto con fórceps incrementaba significativamente el riesgo de incontinencia fecal en comparación con la cesárea.⁶

Las evidencias que sugieren que los riesgos de la operación cesárea respecto del feto y la madre pueden ser exagerados son cada vez mayores. El riesgo fetal primario atribuido a la operación cesárea programada es la prematuridad, con sus complicaciones asociadas, particularmente complicaciones respiratorias. Morrison halló que este riesgo era más elevado si el parto ocurría a las 37 semanas de gestación o antes, y que era mayor con la cesárea programada.⁹ Las evidencias recientes que surgen de una gran base de datos poblacional hallaron –sin embargo– que pese a que la morbilidad neonatal global aumenta, la morbilidad respiratoria no se incrementa. La morbilidad materna asociada con la vía de parto puede ser dividida en dos categorías generales: morbilidad periparto inmediata y morbilidad a largo plazo.²³ Los estudios acerca de las consecuencias a largo plazo son pocos y los principales riesgos parecen vincularse con el desprendimiento y el acretismo placentarios. Un gran estudio reciente de tipo poblacional halló que las mujeres con embarazos de bajo riesgo sometidas a cesárea programada no experimentaban mayores tasas de complicaciones periparto que no fuesen la morbilidad febril.²⁴

Dos estudios recientes relacionaron claramente el parto vaginal con mayores tasas de disfunción de los órganos pelvianos. Rortveit y col., en un gran estudio noruego, hallaron que las tasas de incontinencia urinaria era menores en mujeres nulíparas, seguidas de aquellas que habían sido sometidas a cesárea exclusivamente.²⁵ Deitz y colaboradores hallaron que el soporte de los órganos pelvianos se veía significativamente afectado por el parto vaginal con fórceps, al provocar el cambio más marcado en el soporte pelviano luego del nacimiento.²⁶ El estudio *Women's Health Initiative* (Iniciativa por la Salud de las Mujeres) halló una fuerte asociación entre paridad y prolapsos de los órganos pelvianos.²⁷

El dilema enfrentado por los médicos deseosos de involucrar a sus pacientes en un diálogo acerca de las opciones disponibles para el manejo del embarazo y el parto es cómo compilar las evidencias médicas y presentarlas de un modo desprovisto de sesgos. Las mujeres tienen el derecho de ser informadas acerca de las elecciones tomadas en su nombre por los médicos, así como de los fundamentos para tales elecciones. Se les debe brindar la oportunidad de sopesar las evidencias concernientes a los riesgos y beneficios y de participar en las decisiones finales. No puede defenderse más el argumento de que las evidencias no son suficientes para proveer fundamentos para las decisiones. Debemos trabajar con lo que sabemos, aunque sea inadecuado el conocimiento del que disponemos. La elección de una cesárea programada es la opción correcta para algunas mujeres, y ellas deberían tener oportunidad de ejercer esa opción. Las mujeres que van a ser sometidas a parto con fórceps deberían ser exhaustivamente informadas acerca de las claras evidencias que señalan que dicha modalidad de parto se asocia con mayor riesgo de incontinencia, tanto urinaria como anal, y de prolapsos pelvianos.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2005



Más información en www.siicsalud.com:
bibliografía, full text y patrocinio.

Bases moleculares de la función excretora de tipo hepatobiliar de la placenta

Universidad de Salamanca, Salamanca, España



Artículo breve escrito por el autor para la edición en papel. El artículo amplio se publica en www.siiicsalud.com/dato/dat041/05208009.htm



José J. G. Marín, Columnista Experto de SIC
Catedrático de Universidad, Director del Departamento de Fisiología y Farmacología, Universidad de Salamanca, Salamanca, España

Abstract

The liver plays an important excretory role eliminating from the body potentially toxic compounds that are xenobiotics or produced endogenously, such as bile acids and biliary pigments. This involves both transport and biotransformation processes. During intrauterine life, the immature fetal liver cannot carry out this function. Therefore, the placenta performs a hepatobiliary-like excretory role, transferring cholephilic compounds from the fetus to the mother. The similarity of this function in the placenta and the adult liver is probably accounted for by the presence in both organs of proteins of the OATP family, involved in the uptake of organic anions across the basolateral membrane of several epithelia, and of members of the superfamily of ATP-binding cassette (ABC) proteins, which are involved in the export of substances out of many different cells. Thus, several studies have shown that, in addition to a diffusional component, that may become particularly important for unconjugated bilirubin, the main mechanisms for bile acids and bilirubin transplacental transfer from the fetus to the mother are carrier-mediated transport systems, which have vectorial properties and also play an important role in the placental barrier by preventing or reducing the net flux of noxious substances from the mother to the fetus.

Resumen

El hígado juega un papel determinante en la excreción de sustancias potencialmente tóxicas de origen externo o producidas por el organismo, como ácidos biliares y bilirrubina. Esta función implica tanto procesos de transporte como de biotransformación. Durante la vida intrauterina, el hígado fetal no es aún capaz de realizar esta función, por lo que es la placenta la que asume un papel excretor similar al que desempeña el sistema hepatobiliar en el adulto. La similitud entre ambas funciones se debe a la presencia en ambos órganos de proteínas transportadoras de la familia OATP, que llevan a cabo la captación de aniones orgánicos en varios epitelios, y de miembros de la superfamilia de proteínas ABC ("ATP-binding cassette"), capaces de bombear al exterior celular una gran variedad de sustancias. Estudios recientes demostraron que, además de un componente difusional, que es más relevante en el caso de la bilirrubina no conjugada, la vía mayoritaria en la transferencia placentaria de ácidos biliares y bilirrubina está mediada por sistemas de transporte que, en conjunto, presentan características de vectorialidad feto-materna, y que por ello también juegan un papel en la barrera placentaria reduciendo el flujo de sustancias nocivas desde la madre al feto.

La función excretora en el hígado adulto

Una gran variedad de sustancias son eliminadas mayormente en la bilis por el hígado adulto. Por ello se les denomina compuestos colefilicos (con afinidad por la vía biliar). Algunos son xenobióticos mientras que otros son producidos endógenamente, como los ácidos biliares y los pigmentos biliares, entre los que cabe destacar la bilirrubina y la biliverdina. Varios se eliminan directamente sin ser modificados químicamente. Su detoxificación se realiza solamente por mecanismos de transporte que implican fase 0 (captación) y fase III (secreción). Otros compuestos son previamente biotransformados durante su residencia intrahepática mediante procesos de detoxificación de fase I (óxido-reducción) o fase II (conjugaciones con grupos poliatómicos).¹

Aunque algunos compuestos, como la bilirrubina no conjugada, pueden alcanzar el interior de los hepatocitos por difusión,² la vía principal de captación hepática de estos compuestos es la mediada por proteínas transportadoras de membrana.^{3,4}

Los procesos de fase 0 se llevan a cabo principalmente por miembros de la familia de transportadores de membrana para múltiples aniones orgánicos (OATP, de "organic anion transporting polypeptide"). En el hígado humano existen varias isoformas: OATP-A (o de acuerdo con la nueva nomenclatura para la proteína y el gen: OATP1A2 y *SLCO1A2*, respectivamente), OATP-C (OATP1B1 y *SLCO1B1*) y OATP-8 (OATP1B3 y *SLCO1B3*). De ellas, las dos últimas parecen las más abundantes y podrían estar implicadas en la captación de ácidos biliares, bilirrubina y otros aniones orgánicos colefilicos.⁵

Un sistema hepatocitario de captación más eficaz y más moderno filogenéticamente es el cotransportador de ácidos biliares y sodio (NTCP, de "Na-taurocholate cotransporting polypeptide", *SLC10A1*), una proteína de la misma familia a la que pertenece el cotransportador con sodio que juega un papel determinante en la absorción intestinal de ácidos biliares (IBAT, *SLC10A2*) y que también se localiza en colangiocitos y células del túbulo proximal renal,⁶ pero no en la placenta.

Otros transportadores de la familia de genes *SLC22A* transportan aniones orgánicos (OAT) o cationes orgánicos (OCT) y colaboran así en la captación de aniones y cationes orgánicos desde la sangre sinusoidal hepática.⁷ La expresión de un miembro de esta familia, el OCT3 (*SLC22A3*) en la placenta humana es muy abundante.⁸ Los procesos hepáticos de fase III son llevados a cabo en gran parte por bombas de la superfamilia de proteínas ABC (de "ATP-binding cassette"), que consumen ATP y tienen una elevada capacidad de exportar al exterior celular gran variedad de sustancias.⁹ De entre ellas, son especialmente importantes en la membrana apical del hepatocito la MDR1 (símbolo del gen *ABCB1*), la bomba exportadora de sales biliares (BSEP, *ABCB11*) y la MRP2 (*ABCC2*) que secreta a la bilis glucuronidos de bilirrubina y ácidos biliares sulfatados dianiónicos.¹⁰

En adultos sanos, la expresión de MRP1 (*ABCC1*) y MRP3 (*ABCC3*) en la membrana basolateral de los hepatocitos es muy baja pero puede verse aumentada considerablemente en situaciones de colestasis¹¹⁻¹³ y endotoxemia,¹⁴ lo que favorece la expulsión de las células hepáticas de compuestos potencialmente tóxicos. Al no estar plenamente funcional la vía biliar, estos compuestos son eliminados del organismo mayormente por vía renal.¹⁵ Puesto que el hígado fetal no es aún capaz de realizar esta función, es la placenta la que asume un papel excretor similar al que desempeña el sistema hepatobiliar en el adulto, mediado también en la placenta por transportadores OATP y proteínas ABC que, en conjunto, confieren al proceso de transferencia placentaria características de vectorialidad feto-materna. Por ello también juegan un papel protector en la barrera placentaria reduciendo el flujo de sustancias nocivas desde la madre al feto.¹⁶

Participaron en la investigación: Rocío I. R. Macías, Departamento de Fisiología, Universidad de Salamanca; Oscar Briz, Departamentos de Fisiología y Farmacología, Universidad de Salamanca; M. Angeles Serrano, Departamentos de Bioquímica y Biología Molecular, Universidad de Salamanca.

Recepción: 30/8 /2004 - Aprobación: 18/ 12/2004

Enviar correspondencia a: Dr. José J. G. Marín. Depto. Fisiología y Farmacología, Universidad de Salamanca, Campus Miguel de Unamuno, ED-S09. 37007-Salamanca, España.

En humanos adultos sanos, los ácidos biliares mayoritarios son los ácidos biliares primarios, es decir, sintetizados directamente por el hígado a partir de colesterol.¹⁷ Aunque durante la vida fetal no existe necesidad de ácidos biliares en la luz intestinal, ni de hecho se produce una cantidad apreciable de bilis, los ácidos biliares son sintetizados por el hígado fetal desde etapas muy tempranas.¹⁸⁻²⁰ Puesto que el desarrollo de las vías de síntesis precede al de maduración y puesta en marcha de los procesos de secreción biliar, los ácidos biliares son regurgitados desde las células hepáticas hacia la sangre fetal, alcanzando niveles superiores a los que se encuentran en la sangre materna.²¹

Dada la naturaleza lipídica de los ácidos biliares y la existencia de un gradiente desde el feto a la madre, durante mucho tiempo se aceptó que la transferencia placentaria de estos compuestos se lleva a cabo por difusión simple. Sin embargo, a pH fisiológico en la sangre o el interior celular, los ácidos biliares se encuentran en forma de aniones con muy escasa capacidad de atravesar las membranas celulares.²² Por otra parte, un sistema de difusión simple debería permitir el paso de compuestos en ambas direcciones, reduciendo la eficacia del proceso excretor. Aunque, de hecho la transferencia de ácidos biliares desde la madre al feto también se produce, como lo demuestra la presencia en el feto, que carece de flora bacteriana, de ácidos biliares secundarios producto de la acción de las bacterias intestinales sobre los ácidos biliares primarios. Sin embargo, esta transferencia es mínima comparada con la que llevan a cabo los sistemas de transportadores de membrana situados en el trofoblasto y que confieren al proceso global características de transferencia vectorial del feto a la madre. Este hecho encierra considerables ventajas funcionales, por ejemplo, que en situaciones de acumulación de ácidos biliares en la sangre materna debida a colestasis, la repercusión en la colanemia fetal es mínima.²³

Las primeras evidencias de un proceso de transporte placentario de ácidos biliares mediado por proteínas de membrana se obtuvieron utilizando preparaciones de vesículas de membrana plasmática de trofoblasto humano, separadas por métodos de centrifugación diferencial en poblaciones enriquecidas en membranas basales (cara fetal del trofoblasto) y apicales (cara materna).²⁴

La primera etapa (fase 0) en el mecanismo de detoxificación placentaria de ácidos biliares fetales es la captación desde la sangre fetal a través de la membrana basal. Estos estudios indicaron que este proceso se lleva a cabo según un mecanismo de intercambio aniónico, en el que, probablemente, el bicarbonato que se suministra al feto desde la madre es el responsable de suministrar la energía para el transporte de ácidos biliares en sentido contrario.²⁵ El sistema presenta distinta eficacia de transporte para las diferentes especies moleculares de ácidos biliares, en función del número y posición de los grupos hidroxilo y de la presencia de aminoácido conjugante,²⁶ lo que podría determinar un paso parcialmente selectivo para los distintos ácidos biliares, que explicaría, en parte, la diferencia de composición de ácidos biliares en las sangres materna y fetal.²¹ Este sistema no sólo puede transportar ácidos biliares, por lo que podría ser importante en la eliminación del compartimento fetal de otros aniones orgánicos.²⁷ Las características funcionales de transportadores multiespecíficos de aniones orgánicos apuntan a la implicación de varios miembros de la familia de proteínas de membrana OATP, cuyos niveles de expresión en el trofoblasto humano y de rata^{5,28} son compatibles, en el caso de algunas isoformas, con un papel en dicha función.

La etapa final en el tránsito a través del trofoblasto (fase III) es la salida de los ácidos biliares hacia la sangre materna a través de la membrana apical del trofoblasto. Este proceso se lleva a cabo según un mecanismo que requiere la hidrólisis de ATP, como se demostró utilizando vesículas de membrana apical de trofoblasto humano²⁹ y de rata.³⁰ Sin embargo, también se describió la existencia en esta membrana de sistemas de transporte capaces de mediar un intercambio iónico³¹ y la difusión facilitada.³² Estos sistemas podrían constituir un mecanismo de seguridad para la salida de ácidos biliares desde el trofoblasto, en casos de déficit funcional del sistema de bombeo o una excesiva acumulación de ácidos biliares en este tejido provenientes del feto.

En relación con la naturaleza de estos sistemas de transporte, los candidatos más probables para otorgarles la responsabilidad del transporte independiente de ATP son los OATP, mientras que distintas proteínas ABC podrían estar implicadas en el sistema de bom-

beo dependiente del consumo de energía metabólica. En la placenta humana se detectó la presencia de varios miembros de la familia MRP con capacidad de transportar aniones orgánicos colefilicos, concretamente MRP1, MRP2 y MRP3.³³ Sus ortólogos Mrp1, Mrp2 y Mrp3 también se encontraron en la placenta de rata.²⁸ Es interesante reseñar que su expresión aumenta considerablemente tras la exposición de la placenta a niveles elevados de ácidos biliares en la sangre materna,²⁸ lo que probablemente ocurre como respuesta a la activación de receptores nucleares. De forma análoga a lo que ocurre en otros tejidos,³⁴ los ácidos biliares probablemente actúen en la placenta como ligandos para receptores nucleares, como el FXR.

Desde temprana edad la actividad hemooxigenasa fetal produce biliverdina y CO, en el catabolismo de protoporfirina IX, sobre todo el isómero IXa.^{35,36} La actividad biliverdina reductasa alfa detectable en varios tejidos,³⁷ incluida la placenta,³⁸ convierte este pigmento verde hidrosoluble y poco tóxico en bilirrubina IXa. En el adulto, la bilirrubina no conjugada (BNC), un pigmento amarillo, poco hidrosoluble y potencialmente tóxico, es eficazmente captada por el hígado, convertida en derivados monoglucoronados y diglucoronados más hidrosolubles por la bilirrubina uridina difosfatoglucuronosil transferasa-1A1³⁹ y posteriormente secretados activamente hacia la luz biliar por la MRP2.¹⁰

Las concentraciones de BNC en la sangre fetal son más elevadas que en el adulto sano,^{21,40} lo que se debe a dos hechos aditivos: una elevada producción de bilirrubina fetal y la baja actividad conjugante presente en el hígado fetal.⁴¹ La inmadurez del sistema de excreción hepatobiliar determina que esta vía de eliminación no sea relevante. Sólo se encuentran en bilis fetal cantidades apreciables del isómero IXa de bilirrubina, probablemente porque es bastante más hidrosoluble y no requiere glucuronidación.⁴² Sin embargo, para el isómero mayoritario, es decir BNC IXa, la vía mayoritaria de excreción es la placenta.

Hasta hace pocos años se aceptaba la hipótesis de que una de las ventajas evolutivas de la conversión de una sustancia no tóxica, como la biliverdina, en otra potencialmente tóxica, como la BNC, era la facilidad de ésta para difundir a través de las membranas placentarias. Sin embargo, utilizando vesículas de membrana plasmática del polo basal y apical de trofoblasto humano se demostró recientemente que la vía difusional no es la mayoritaria a concentraciones fisiológicas de BNC, sino que existen claras evidencias de la implicación determinante de sistemas de transporte.⁴³

En estudios realizados usando el modelo experimental de placenta de rata perfundida *in situ*, se encontró que la transferencia placentaria de BNC marcada radiactivamente puede ser inhibida por varios aniones orgánicos colefilicos.⁴⁴ Este modelo experimental ha permitido obtener resultados que indican que la BNC no es biotransformada durante su tránsito transplacentario.⁴⁴ Por otra parte, cuando se administra a la madre antipirina intravenosa, una molécula que difunde fácilmente a través de las membranas,⁴⁵ ésta es rápidamente detectable en la sangre fetal, estableciéndose un equilibrio entre ambos compartimentos a un nivel elevado en sangre fetal similar al materno. Por el contrario, cuando se administra BNC en la circulación materna, la cantidad de este pigmento que atraviesa la placenta en dirección al feto es muy reducida.⁴⁴ Los resultados obtenidos en placenta de rata apoyan un sistema mayormente no difusional para la transferencia placentaria de BNC e indican que los mecanismos implicados tienen características vectoriales en dirección feto-madre. Como apoyo de esta hipótesis se encuentra el hecho de que en ratas gestantes con colestasis e hiperbilirrubinemia, los niveles de BNC en el suero fetal están muy levemente afectados.²³ Los estudios funcionales y de biología molecular revelaron que los sistemas de transporte de BNC en el trofoblasto humano incluyen sistemas independientes de ATP en los procesos de captación desde la sangre fetal,⁴³ en los que podrían estar implicados algunos miembros de la familia OATP, como el OATP-8,⁵ y dependientes de ATP en el bombeo desde el trofoblasto hacia la sangre materna,⁴³ probablemente mediados por miembros de la familia MRP, como la MRP2.^{28,33}

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2005



Más información en www.siicsalud.com: bibliografía, full text y patrocinio.

Artículos originales de expertos invitados que por razones de espacio un pueden publicarse. Los trabajos completos podrán consultarse libremente hasta el 31 de julio de 2005 en www.siic.info/saludiciencia/132/....htm




Hipotiroidismo congénito y malformaciones congénitas asociadas



Antonella Olivieri, Columnista Experta de SIIC
Institución: Cellular Biology and Neuroscience Department, Roma, Italia

En las últimas décadas se comunicó una alta frecuencia de defectos congénitos, especialmente cardíacos, en niños con hipotiroidismo congénito (HC) detectado por pesquisa neonatal. En un estudio previo, encontramos una prevalencia 4 veces mayor de malformaciones congénitas (8.4%) en lactantes con HC con respecto a la población italiana (1% a 2%) según los datos del Registro Nacional Italiano de niños con HC. En particular, se observó una asociación significativa entre HC y anomalías cardíacas, del sistema nervioso central (SNC), oculares y anomalías congénitas múltiples (ACM). La elevada frecuencia de ACM encontradas en el HC avala fuertemente la hipótesis de alteraciones en etapas muy tempranas del desarrollo embrionario, con el consiguiente compromiso de diferentes órganos y estructuras. Específicamente, la aparición simultánea de malformaciones cardíacas más del SNC y cardíacas más oculares fue 3 veces mayor en la población con HC en comparación con las mismas combinaciones en el grupo utilizado como control. Creemos que la dilucidación de los sistemas genéticos y ambientales y los mecanismos subyacentes al desarrollo de la tiroides y otros órganos puede tener consecuencias importantes para la comprensión de la etiología del HC.


 Artículo completo: www.siic.info/saludiciencia/132/104.htm
Extensión aproximada: 4.6 páginas

Ximelagatran: actualización sobre el mecanismo de acción y el desarrollo clínico del primer inhibidor directo de la trombina por vía oral



Troy Sarich, Columnista Experto de SIIC
Institución: AstraZeneca LP, Wilmington, EE.UU.

El ximelagatran es el primer agente oral de la nueva clase de inhibidores directos de la trombina, desarrollado para la prevención y el tratamiento de una variedad de trastornos tromboembólicos. Su forma activa, el melagatran, es un potente inhibidor de la actividad de la trombina in vitro ($K_i = 2 \text{ nmol/l}$). Los estudios que investigaron el mecanismo de acción del melagatran demostraron la inhibición dependiente de la dosis de la generación de trombina, la activación plaquetaria y la formación de trombos ex vivo. La inhibición de la generación de trombina por este agente parece involucrar el bloqueo de la activación de retroalimentación del factor V por la trombina, mientras que la actividad antiagregante es indirecta a través de la inhibición de la activación plaquetaria inducida por la trombina. Luego de la administración oral de ximelagatran, la exposición al melagatran muestra baja variabilidad, se relaciona en forma lineal con la dosis y es estable con las administraciones reiteradas. El perfil farmacocinético y farmacodinámico es uniforme entre voluntarios sanos y diferentes grupos de pacientes, no se ve afectado por los alimentos y tiene un potencial bajo de interacciones con drogas que utilizan el sistema enzimático del citocromo P450. El perfil farmacocinético previsible y reproducible corroboró el desarrollo clínico del ximelagatran con regímenes con dosis fijas sin necesidad de titularlas o de monitorear la coagulación.


 Artículo completo: www.siic.info/saludiciencia/132/106.htm
Extensión aproximada: 6.2 páginas

El estudio de la placenta del ratón facilita la comprensión de patologías gestacionales humanas



Pantelis Georgiades, Columnista Experto de SIIC
Institución: Samuel Lunenfeld Research Institute, University of Toronto, Toronto, Ontario, Canadá

La comprensión de las bases genéticas de la función y el desarrollo placentarios reviste gran importancia clínica. Esto es así dado que, pese a que se piensa que las patologías placentarias humanas podrían ser responsables de muchas de las complicaciones gravídicas más frecuentes, como la preeclampsia y los abortos sin causa aparente, sus bases genéticas son aún desconocidas. Una explicación para ello es que estas enfermedades fueron estudiadas casi exclusivamente en seres humanos, en los cuales, debido a limitaciones éticas y prácticas inherentes a la investigación en seres humanos, permiten sólo describir asociaciones entre funciones de genes defectuosos y patología placentaria. Una estrategia mejor consistiría en estudiar estas enfermedades tanto en seres humanos como en ratones, dado que la placenta de estos roedores permite establecer con precisión la relación causa-efecto entre genes defectuosos y patología placentaria. Sin embargo, pese a que se conoce mucho acerca de la genética de la placenta de los ratones, esto debe ser traducido en beneficios clínicos de importancia. Una manera de lograrlo es conocer cuáles regiones y tipos celulares de la placenta de los ratones tienen analogía en los seres humanos, con el fin de poder efectuar extrapolaciones desde el ratón a aquéllos. Aquí, sobre la base de mi trabajo y el de otros investigadores, resumo tales extrapolaciones y efectúo una predicción respecto del fenotipo de la placenta preecláptica del ratón.

 Artículo completo: www.siic.info/saludiciencia/132/105.htm
Extensión aproximada: 10.8 páginas




Aspectos intestinales de la formación de cálculos biliares de colesterol



Piero Portincasa, Columnista Experto de SIIC
Institución: Clínica Medica "Augusto Murri", Department of Internal Medicine and Public Medicine (DIMIMP), University Medical School of Bari, Bari, Italia

La litiasis vesicular por cálculos de colesterol puede considerarse como una enfermedad que prevalece en el mundo occidental. La patogénesis es multifactorial e incluye la sobrecarga biliar de colesterol, la cristalización promovida por proteínas y el deterioro de la motilidad posprandial de la vesícula. Algunas investigaciones recientes indican que el intestino también desempeña un papel importante en la patogénesis de los cálculos de colesterol, si se consideran diversos factores. Una variedad de proteínas transportadoras está involucrada en el proceso de absorción intestinal de colesterol y podría vincularse con el incremento de su sobrecarga biliar. Más aun, el tránsito intestinal prolongado podría incrementar el riesgo de cálculos a través del aumento de la formación en el lumen intestinal de desoxicolato, una sal biliar hidrófoba secundaria y prolitogénica. Además, en personas normales existe relación estrecha entre la motilidad intestinal y la de la vesícula biliar en el período de ayuno (interdigestivo). Encontramos alteración en la motilidad intestinal, ausencia de contracción vesicular y liberación anormal de la hormona motilina en el período interdigestivo en pacientes con litiasis vesicular. Estos trastornos podrían contribuir a la formación de litos vesiculares y se discuten en el presente trabajo.

 Artículo completo: www.siic.info/saludiciencia/132/107.htm
Extensión aproximada: 13.1 páginas

El losartán disminuye los gastos generales de la enfermedad renal en su etapa terminal: consecuencias sanitarias del estudio RENAAL para Latinoamérica



William C. Gerth, Columnista Experto de SIIC
Institución: Worldwide Human Health Marketing, Merck & Co., Inc. Whitehouse Station, EE.UU.

La nefropatía asociada con la diabetes tipo 2 es una de las causas más frecuentes de enfermedad renal terminal (ERT) en Latinoamérica. En el estudio RENAAL (Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Antagonist Losartan), un ensayo clínico multinacional, aleatorizado, a doble ciego, se estudiaron los efectos renoprotectores de 50 a 100 mg de losartán (Cozaar®), comparados con placebo, sobre la eficacia de la terapéutica antihipertensiva convencional (excluidos los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina I o los antagonistas del receptor para angiotensina II) en 1 513 pacientes con diabetes tipo 2 y nefropatía. El losartán redujo en 25% la incidencia para duplicar la creatinina sérica ($p = 0.006$) y el comienzo de la ERT, definida por la necesidad de diálisis crónica o trasplante, alrededor del 29% ($p = 0.002$). En este estudio, nuestro objetivo fue determinar el efecto del losartán sobre los gastos generales asociados con la ERT a lo largo de 3.5 años, extrapolando los resultados del estudio RENAAL, ajustados por la proteinuria basal, a los casi 440 000 pacientes con diagnóstico de diabetes tipo 2 y proteinuria en nueve países de Latinoamérica. Proyectamos que el agregado del losartán al esquema terapéutico de estos pacientes origine una disminución de 36 238 casos de ERT (IC95%, 17 027 a 55 447) y 56 218 personas/año menos con dicho trastorno (IC95%, 29 784 a 82 534) a lo largo de 3.5 años. Concluimos que el tratamiento con losartán puede disminuir los gastos generales de la ERT en Latinoamérica.

Artículo completo: www.siic.info/saludiciencia/132/108.htm
Extensión aproximada: 9.2 páginas



Radiación y heterogeneidad de la población como causa de neoplasias en niños



Heather Dickinson, Columnista Experta de SIIC
Institución: Centre for Health Services Research, University of Newcastle, Newcastle Upon Tyne, Reino Unido

La revisión de datos acerca de las asociaciones entre la heterogeneidad de la población, la irradiación preconcepcional paterna (IPP) y neoplasias infantiles entre los descendientes de trabajadores varones de la industria nuclear. Entre los 266 710 niños nacidos entre 1950 y 1991 en el condado de Cumbria, noroeste de Inglaterra, se produjeron 563 casos de neoplasias; 9 859 de esos niños, entre los que se detectaron 31 casos de neoplasias, tenían padres empleados como trabajadores en la instalación nuclear de Sellafield. Estudios de cohorte, analizados con el empleo de modelos lineales generalizados, tomando en consideración las variables demográficas. Encontramos asociación entre la heterogeneidad de la población y el riesgo de leucemia infantil y linfoma no Hodgkin; menor asociación entre el riesgo de presentar algunos tumores sólidos y la movilidad parental; una relación entre dosis y respuesta entre la IPP y el riesgo de leucemia y linfoma no Hodgkin que fue independiente de la heterogeneidad de la población, y falta de relación entre la IPP y el riesgo para los tumores sólidos. La heterogeneidad de la población podría ser la causa del exceso importante de casos de leucemia y linfomas no Hodgkin entre los jóvenes en el poblado de Seascale, adyacente a Sellafield. Los niños de los trabajadores de la industria nuclear tienen mayor riesgo de presentar tumores sólidos, que se explica por la movilidad parental. Es muy probable que el grupo de casos de pacientes con leucemia y linfoma en Seascale sea debido a la heterogeneidad de la población, si bien también puede jugar un papel la IPP.

Artículo completo: www.siic.info/saludiciencia/132/110.htm
Extensión aproximada: 12.1 páginas



Heparina por vía oral



Linda Hiebert, Columnista Experta de SIIC
Institución: University of Saskatchewan, Saskatoon, Canadá

Las heparinas son drogas antitrombóticas de administración parenteral. Se cree que éstas no se absorben cuando son administradas oralmente, hecho sustentado por las escasas o nulas pruebas de la presencia de heparina en el plasma. No obstante, en nuestro laboratorio se demostró que tanto las heparinas no fraccionadas (HNF) como heparinas de bajo peso molecular (HBPM) se recuperan del endotelio cuando son administradas a ratas a través de una sonda gástrica. La concentración de la heparina en el endotelio de la aorta fue, a las 4 horas, de 1 000 a 10 000 veces mayor que la plasmática cuando se administraron 60 mg/kg. Es más, se demostró un efecto antitrombótico tras la administración oral de heparina. Se constató una disminución dependiente de la dosis en la incidencia de trombosis en el modelo de la vena yugular de rata tras la administración oral de HNF (bovina o porcina) o HBPM (reviparina, tinzaparina). Las HBPM son eficaces en menores dosis que las HNF con 50% de reducción de la incidencia de trombosis observada con 0.025 mg/kg de reviparina y 0.1 mg/kg de tinzaparina en comparación con 7.5 mg/kg de HNF. Los efectos antitrombóticos fueron además observados en los modelos de estasis venosa y arterial carotídeo de las ratas. Por lo tanto, las heparinas de administración oral son agentes antitrombóticos efectivos a pesar de sus bajos niveles plasmáticos. Las heparinas químicas y las radiomarcadas son recuperadas de tejidos no digestivos y de la orina cuando se administra HNF, tinzaparina o heparinas marcadas con ¹⁴C. Estos estudios avalan el trabajo de otros autores que demostraron cambios sistémicos cuantificados tras la administración oral de heparina o polianiones como el pentosan polisulfato o el condroitín sulfato. Estos resultados indican que se requieren investigaciones posteriores sobre la eficacia oral de la heparina.

Artículo completo: www.siic.info/saludiciencia/132/109.htm
Extensión aproximada: 12.0 páginas

Utilidad y significado clínico del monitoreo del espacio muerto en la cirugía cardíaca



Gerardo Tusman, Columnista Experto de SIIC
Institución: Hospital Privado de Comunidad, Mar del Plata, Argentina

La cirugía cardíaca bajo circulación extracorpórea produce una alteración en la fisiología respiratoria como consecuencia de la apertura del tórax y del espacio pleural, la manipulación quirúrgica y la activación de la respuesta inflamatoria. Estos eventos inducen al colapso pulmonar con el correspondiente deterioro en el intercambio gaseoso y de la mecánica respiratoria, situación considerada como "daño pulmonar agudo". El espacio muerto (EM) se define como la parte de la ventilación que no participa en el intercambio gaseoso. Su análisis en pacientes ventilados otorga información valiosa sobre la eficacia de la distribución de la ventilación y del intercambio gaseoso. La capnografía volumétrica (CV) o curva del CO₂ contra el volumen espirado es la herramienta más usada para la medición del EM. Recientemente se demostró que las maniobras ventilatorias de reclutamiento pulmonar (reversión del colapso) normalizan la mecánica respiratoria y la oxigenación arterial en pacientes anestesiados. La estrategia de reclutamiento alveolar no sólo disminuye el EM sino que también altera la morfología de la curva de CV, fenómenos que están relacionados con mejor distribución de la ventilación y del intercambio gaseoso. Estos hallazgos se extienden a los pacientes sometidos a cirugía cardíaca, en la que la función pulmonar se altera notablemente.

Artículo completo: www.siic.info/saludiciencia/132/111.htm
Extensión aproximada: 12.9 páginas

Síndrome plurimetabólica: una consecuencia endocrino-metabólica en meninas con pubarca precoz?



Rosimere de Jesus Teixeira, Columnista Experta de SIIC
Institución: Hospital Universitário Pedro Ernesto, UERJ, Rio de Janeiro, Brasil

Nosso objetivo foi descrever os fatores relacionados à síndrome plurimetabólica (SPM) na pubarca precoz (PP). Seleccionamos 45 meninas com 7.2 ± 1.4 ano de idade. Avaliamos os parâmetros clínicos (história familiar de SPM, IMC, pressão arterial sistólica e diastólica [PAS e PAD] e acantose), hormonais (SHBG, IGFBP-1, SDHEA, testosterona e androstenediona), metabólicos (glicose [G], insulina [I] e perfil lipídico) e a presença de ovários microcísticos. Consideramos como resistência à I (RI) a taxa de jejum da $G/I < 7$. Analisamos os dados após divisão em 2 grupos: RI (n = 16, 36%) e ñRI (n = 29, 64%). Observamos história familiar de SPM em 47%, excesso de peso em 60%, acantose em 36%, pressão arterial anormal em 16%, perfil lipídico alterado em 77% e ovários microcísticos em 55% dos casos. Os níveis de I e de triglicérideo (TG) foram maiores, enquanto a G/I e os níveis de IGFBP-1 e HDL foram menores no grupo RI do que ñRI. A I mostrou correlação positiva com triglicérideo (TG), G, PAS e PAD, mas negativa com SHBG. O IMC mostrou correlação negativa com SHBG e positiva com PAS e PAD. Na análise multivariada, o TG ($r^2 = 0.52$) mostrou ser dependente da I e a SHBG ($r^2 = 0.42$) do IMC. Não houve diferença entre os grupos em relação ao IMC e androgênios. Na PP, a hiperinsulinemia parece ocorrer de forma independente da obesidade e do hiperandrogenismo. O grupo RI apresentou hipertrigliceridemia e HDL baixo, alterações típicas da SPM. Como obesidade, dislipidemia e acantose estão associados à RI e são comuns na PP, então a PP pode ser considerada uma população de risco para o desenvolvimento da SPM na vida adulta.

Artículo completo: www.siic.info/saludiciencia/132/112.htm
Extensión aproximada: 10.1 páginas



Tecnologías a distancia en la prevención y el tratamiento de la depresión



Scott Patten, Columnista Experto de SIIC
Institución: University of Calgary, Calgary, Canadá

Aunque el uso de medicación antidepresiva se incrementó rápidamente en los últimos años, no está claro que el acceso a los tratamientos no farmacológicos haya aumentado a igual ritmo. La escasez de terapeutas entrenados así como la falta de fondos para pagarles contribuye probablemente a la inaccesibilidad de la psicoterapia como tratamiento de la depresión. Varias terapias a corto plazo demostraron ser efectivas en el tratamiento y la prevención de la depresión. La más notable de ellas, la terapia cognitiva conductista, es una forma extremadamente estructurada de psicoterapia que enfatiza aspectos psicológico- educativos y el desarrollo de habilidades. Esta forma de terapia es potencialmente adaptable para ser implementada mediante el uso de tecnologías a distancia como internet. Como tal, internet puede ofrecer una oportunidad nueva para el manejo y la prevención de la depresión. Pocos estudios evaluaron la eficacia de las intervenciones sobre la salud mental implementadas mediante internet. Sin embargo, cada vez hay más evidencia que señala su efectividad. Las principales repercusiones de estos hallazgos se encuentran en la esfera de la salud pública. Las tecnologías a distancia podrían ofrecer una atractiva oportunidad para mejorar la salud mental de la población.

Artículo completo: www.siic.info/saludiciencia/132/114.htm
Extensión aproximada: 6.2 páginas

Aproximaciones antropométricas a la estimación de la masa muscular esquelética del ser humano



Jorge Alberto Fernández Vieitez, Columnista Experto de SIIC
Institución: Centro de Medicina del Deporte de Holguín, Holguín, Cuba

La masa muscular es un componente del modelo de fraccionamiento anatómico de la composición corporal cuyas variaciones están estrechamente relacionadas, ya sea como causa o como consecuencia, con muchas enfermedades y factores de riesgo para la salud humana. La presente revisión aborda los métodos antropométricos existentes para estimar el grado de muscularidad del ser humano. Dichos métodos se subdividen en cinco aproximaciones diferentes, a saber: i) las áreas musculares de los segmentos corporales, ii) el componente mesomórfico del somatotipo antropométrico de Health y Carter, iii) los índices de relación peso-talla, iv) la masa libre de grasa del modelo bicompartimental de fraccionamiento químico de la masa corporal total y v) las ecuaciones antropométricas para estimar la masa muscular esquelética total y apendicular. Cada uno de estos enfoques cuenta con diferentes ecuaciones las cuales se describen detalladamente en el presente trabajo. Se exponen las bases teóricas que las sustentan y se hace alusión a sus limitaciones inherentes como aproximaciones indirectas al grado de muscularidad del ser humano.

Artículo completo: www.siic.info/saludiciencia/132/113.htm
Extensión aproximada: 12.7 páginas


En busca de un marcador paraclínico para la migraña



Antonio Arjona Padillo, Columnista Experto de SIIC
Institución: Sección de Neurología, Hospital Torrecardenas, Almería, España

Los actuales criterios diagnósticos de migraña y cefalea de tensión están basados en una combinación síntomas y no disponemos de ningún marcador paraclínico que ayude a su diagnóstico. A pesar de ello son múltiples y variadas las pruebas complementarias estudiadas con este propósito en la migraña, entre las que se encuentra el Doppler transcraneal. En los últimos años realizamos varios trabajos con esta prueba complementaria con el objetivo principal de determinar diferencias hemodinámicas (velocidad media y reserva cerebrovascular mediante la prueba de apnea voluntaria) de utilidad en el diagnóstico diferencial entre migraña y cefalea de tensión episódica. En este artículo se analizan diversos aspectos metodológicos de esta investigación y sus principales resultados. Entre éstos destacaremos que los pacientes con migraña sin aura presentaron una velocidad media mayor que los pacientes con cefalea de tensión episódica. Este hallazgo podría ser de utilidad diagnóstica ya que su especificidad en el diagnóstico diferencial entre migraña y cefalea de tensión fue del 98% para un punto de corte de 99.5 cm/segundo. Dadas las limitaciones metodológicas de nuestro trabajo se necesitan otros estudios para conseguir una aplicación diagnóstica.

Artículo completo: www.siic.info/saludiciencia/132/115.htm
Extensión aproximada: 9.2 páginas

 *Estudios iberoamericanos relevantes descritos por sus mismos autores. Los trabajos fueron recientemente editados por prestigiosas revistas de la región y el mundo; SIIC las difunde por publicar investigaciones de autores iberoamericanos.*

Nuevos aspectos de anticuerpos producidos durante la infección por *Cryptococcus neoformans*

Oscar Zaragoza
Albert Einstein College of Medicine, Nueva York, EE.UU.

describe para Salud(i)Ciencia su artículo editado en
Infection and Immunity, 72(7)4271-4, 2004

Nueva York, EE.UU. (especial para SIIC):

Cryptococcus neoformans es una levadura patógena que se encuentra en diferentes lugares en el ambiente, como suelos, excrementos de paloma y algunos árboles, que son lugares a los que los humanos están normalmente expuestos. La levadura es normalmente adquirida por inhalación y se aloja en el pulmón. En condiciones normales, el sistema inmune controla la infección, produciéndose la eliminación del patógeno o una infección crónica asintomática. Sin embargo, en enfermos inmunodeprimidos, la levadura se disemina a otros órganos, como bazo, hígado y cerebro. En este último, la infección produce meningitis, lo cual está normalmente asociado con la muerte del huésped.

La respuesta celular constituye el principal sistema de defensa ante *C. neoformans*. Esto produce el reclutamiento de células en el pulmón y la formación de granulomas. El papel del otro componente principal del sistema inmune, la respuesta humoral, permanece todavía sin esclarecerse. Aunque la producción de anticuerpos contra *C. neoformans* es baja, en el laboratorio del Dr. Casadevall se obtuvieron anticuerpos monoclonales (mAbs) que cuando son administrados exógenamente, pueden afectar el desarrollo de la infección. Algunos de estos mAbs son capaces de proteger ante la infección (mAbs protectores), mientras que otros o bien no tienen ningún efecto o producen la muerte del huésped de manera más rápida (mAbs no protectores). Estos mAbs se unen a la cápsula de polisacárido que se encuentra alrededor de la levadura, la cual constituye el principal factor de virulencia de este patógeno. La cápsula tiene un gran número de efectos sobre el huésped, aunque la principal característica es que bloquea la fagocitosis a no ser que haya presentes opsoninas (principalmente C o mAbs) que se unen a la cápsula y reconozcan un receptor específico en las células fagocíticas.

Una de las características de los anticuerpos que se unen a la cápsula es que producen diferentes tipos de fluorescencia. Así, los anticuerpos protectores producen un patrón de fluorescencia anular, mientras que los anticuerpos no



protectores producen un patrón puntuado. Este concepto se utiliza para diferenciar anticuerpos protectores y que aceleran la enfermedad.

Uno de los aspectos que están todavía por dilucidar en la respuesta inmune frente a *C. neoformans* es por qué los mAbs producidos durante la infección no juegan un papel prominente. En nuestro reciente artículo en *Infection and Immunity* hemos observado que levaduras aisladas de pulmón de ratones infectados tienen mAbs producidos por el ratón unidos a la cápsula, los cuales pueden ser detectados fácilmente por inmunofluorescencia. Dichos anticuerpos producen un patrón puntuado, lo que es característico de los mAbs no protectores. Los mAbs que se encuentran en el suero de ratones infectados también produjeron un patrón de fluorescencia puntuado. Además, dichas levaduras, que están recubiertas de mAbs, no fueron fagocitadas por macrófagos, lo que indica que los anticuerpos que se producen y se unen *in vivo* a la cápsula no son opsoninas eficaces.

Así pues, proponemos que la respuesta humoral no tiene un papel prominente en la respuesta frente a *C. neoformans* en esta clase de ratón no sólo porque la producción de anticuerpos es baja, sino porque además los anticuerpos producidos se unen a la cápsula con las características de anticuerpos no protectores al producir un patrón de inmunofluorescencia puntuado. Estos resultados proveen un nuevo mecanismo que explica por qué la respuesta humoral no es suficiente durante la infección con *C. neoformans*.

Oscar Zaragoza

Infection and Immunity

Biblioteca Biomédica SIIC: Ingreso, 2003

Indizada en: Agrícola, BIOSIS, Current Awareness in Biological Sciences, Current Contents, Index Medicus, EMBASE, Microbiology Abstracts, Science Citation Index, SIIC *Data Bases* y otras.
<http://iai.asm.org>

Magnetoencefalografía, una nueva aproximación al diagnóstico diferencial en la enfermedad de Alzheimer

Tomás Ortiz

Centro de Magnetoencefalografía Dr. Pérez-Modrego, Universidad Complutense de Madrid, Madrid, España

describe para Salud(i)Ciencia su artículo editado en
Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry, 75(8)1160-1162, 2004

Madrid, España (especial para SIIC):

Cuando en el quehacer de cada día se nos presenta en nuestras consultas una familia con un pariente que pierde memoria, nos asalta siempre la misma angustia: ¿cómo puedo ofrecer a estas personas y a la comunidad médica que rodea al paciente, el diagnóstico más fiable de la forma más rápida posible? Muchas veces el profesional sanitario se encuentra ante una depresión que cursa con problemas de memoria, pérdida de memoria asociada a la edad, familias que por razones económicas y sociales pretenden inhabilitar a un familiar. Cuán difícil es entonces tomar una decisión clínica. Es en ese momento cuando necesitamos las herramientas diagnósticas más objetivas.

Con este espíritu el grupo de investigadores del Centro de Magnetoencefalografía de la Universidad Complutense de Madrid se planteó un diseño de investigación encaminado a valorar el poder de esta técnica de neuroimágenes funcional no invasiva para el diagnóstico diferencial entre enfermedad de Alzheimer (EA), depresión en el anciano y envejecimiento normal.

De esta manera se establecieron tres grupos de sujetos a los que se les midieron los campos magnéticos cerebrales durante la realización de una tarea de memoria. Los resultados fueron muy esperanzadores respecto de los objetivos planteados. Los pacientes con EA mostraron un decremento del número de dipolos en las regiones temporoparietales izquierdas, al igual que se había observado en trabajos anteriores (Maestú y col., 2001, 2003). Sin embargo, tanto los ancianos con depresión como los que no presentaban ningún tipo de patología neurológica ni



psiquiátrica mantenían un patrón de incremento de actividad sobre regiones temporoparietales izquierdas entre 400 y 800 ms después de la aparición del estímulo, sin diferencias significativas entre ellos, respecto de los enfermos de Alzheimer.

Estos datos aportan tres conclusiones de interés clínico psiquiátrico, neurológico y geriátrico. Primera, los pacientes con EA muestran un perfil característico de su patología que es coincidente con hallazgos de otras técnicas metabólicas o de flujo sanguíneo y de estudios histológicos. Segunda, los pacientes con depresión no muestran diferencias respecto del grupo de ancianos sanos durante la realización de este tipo de tareas simples de memoria, por lo que esta función cognitiva estaría aparentemente preservada en estos pacientes, al menos en tareas de baja exigencia atencional y de memoria a corto plazo. Tercera, estos patrones de actividad son por naturaleza no manipulables, por lo que podrían ser útiles para el peritaje de la afectación de memoria en la población anciana (Maestú y col., 2004), afectando el interés de la medicina del trabajo y la medicina legal.

Tomás Ortiz

Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry

Biblioteca Biomédica SIIC: Ingreso, 2004

Indizada en: Index Medicus (Medline), ISI Current Contents (Web of Science), Excerpta Medica (Embase), SIIC *Data Bases* y todas las bases de datos importantes.
<http://jnnp.bmjournals.com/>

Oxido nítrico sintasa mitocondrial y señales redox en el desarrollo hepático

María Cecilia Carreras

Laboratorio de Metabolismo del Oxígeno, Capital Federal, Argentina

describe para Salud(i)Ciencia su artículo editado en
Hepatology, 40(1)157-166, 2004

Buenos Aires, Argentina (especial para SIIC):

En el hígado de rata, los estadios embrionarios terminales (E17 a E19 días de gestación) y el posnatal inmediato (P2) se caracterizan por un fenotipo celular proliferante, a partir de los 15 días de vida hasta los 90 (estado adulto) por un fenotipo quiescente.¹ La biogénesis mitocondrial es persistentemente activa durante el desarrollo hepático; el contenido proteico mitocondrial aumenta de 0.13 (E19) a 34 mg/g hígado (P90), mientras que el peso hepático relativo decrece a la mitad en el mismo periodo (6.1 a 3.4%).²

Para evaluar la maduración mitocondrial se determinaron las actividades de los complejos enzimáticos;³ los fenotipos proliferantes presentaron menor actividad y, a partir de los 15 días de vida, se alcanzaron los niveles del adulto. El contenido y la actividad de la óxido nítrico sintasa mitocondrial (mtNOS) hepática⁴⁻⁷ fueron claramente modulados durante el desarrollo. La mtNOS resultó virtualmente indetectable durante los estadios embrionarios y aumentó progresivamente luego del nacimiento, hasta alcanzar los valores del adulto P15-P90. Se determinó la producción de H₂O₂ dependiente de NO (calculada como la diferencia entre la producción en presencia de su sustrato, L-arginina, y del inhibidor (L-NMMA)), y a partir de ella y de las actividades de las enzimas antioxidantes citosólicas catalasa y glutatión peroxidasa, la concentración en estado estacionario de H₂O₂.⁸ Se observó un aumento gradual de los niveles de H₂O₂ citosólicos (confirmados por citometría de flujo) proporcional a las actividades enzimáticas mitocondriales, de mtNOS y MnSOD (enzima mitocondrial que cataliza la dismutación del anión superóxido a H₂O₂). Posteriormente se estudiaron los niveles de expresión de la ciclina D1, proteína reguladora que interviene en la progresión de la fase G1 del ciclo celular.^{1,9}

Los estadios proliferantes E17, E19 y P2 exhibieron niveles máximos de expresión de la proteína que fueron indetectables en los estadios quiescentes; se ob-



servó un comportamiento similar de las ciclinas D2 y D3. La fosforilación de MEK ½ y ERK ½, como índice de su activación, presentó un patrón paralelo al de las ciclinas, mientras que la fosforilación de p38 MAPK y JNK fue opuesta.¹⁰ Los niveles de ciclina D1 y fosfo-ERK ½ se correlacionaron negativa y significativamente con los niveles de dependientes de H₂O₂ de NO en estado estacionario, mientras que fosfo-p38 MAPK se correlacionó positivamente con los mismos. Consecuentemente, un aumento de la relación fosfo-ERK/fosfo-p38¹¹ representó a los estadios proliferantes y una relación baja fue indicativa de los estadios quiescentes, vinculándose claramente con el contenido celular de H₂O₂ y con el índice de proliferación de hepatocitos aislados. La relación entre el estado redox, la señalización y la proliferación fue analizada exponiendo hepatocitos obtenidos de hígado de rata de 2 días de edad a H₂O₂, antimicina (inhibidor del complejo III de la cadena respiratoria mitocondrial que produce H₂O₂ endógena), la N-acetil cisteína (NAC, antioxidante) y/o inhibidores de MEK ½ (U0126), de p38 (SB202190) o el activador de p38 anisomicina. El tratamiento con H₂O₂, U0126 o anisomicina redujo marcadamente la expresión de ciclina D1 y el índice de proliferación, llevando a las células al fenotipo quiescente del adulto. En condiciones similares, el peróxido de hidrógeno endógeno o exógeno disminuía la relación fosfo-ERK/fosfo-p38 MAPK, un proceso igualmente prevenido por el antioxidante NAC o por SB202190.

María Cecilia Carreras

Hepatology

Biblioteca Biomédica SIIC: Ingreso, 2004

Indizada en: Index Medicus, Current Contents/Clinical Medicine, Current Contents/Life Sciences, MEDLINE, ETOH, ISI y SIIC Data Bases.

Terapia de rescate empírica tras el fracaso de dos tratamientos de erradicación de *Helicobacter pylori*

Javier Gisbert

Hospital Universitario de la Princesa, Madrid, España

Describe para Salud(i)Ciencia su artículo editado en
Digestive Liver Disease, 36;7-12, 2004

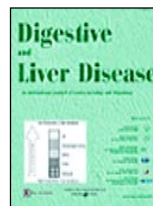
Madrid, España (especial para SIIC):

La infección por *Helicobacter pylori* constituye la causa fundamental de gastritis crónica, úlcera gastroduodenal y cáncer gástrico. Más de 20 años después de haber aislado por primera vez esta bacteria, todavía no disponemos de un tratamiento ideal; así, las combinaciones más efectivas que incluyen, actualmente, un inhibidor de la bomba de protones junto con dos antibióticos, fracasan en aproximadamente 20% de los casos. Este último grupo seguirá teniendo un elevado riesgo de desarrollar úlcera péptica u otras complicaciones de la infección. No debemos olvidar nunca los importantes beneficios con los que se asocia la erradicación de *H. pylori* (al menos en la enfermedad ulcerosa gastroduodenal), entre los que se encuentran la aceleración de la cicatrización de la úlcera, la reducción de las recidivas y la prevención de las complicaciones hemorrágicas. Puesto que el tratamiento de rescate es siempre difícil, la mejor estrategia consiste, obviamente, en la elección del tratamiento de primera línea que sea más efectivo. No obstante, al diseñar una estrategia terapéutica no deberíamos centrarnos únicamente en el resultado del primer tratamiento de erradicación, sino que sería aconsejable planear, ya desde el comienzo, la secuencia de combinaciones que, administradas consecutivamente, alcancen una tasa de éxitos lo más cercana posible al 100%. Esta materia es de gran importancia en el momento actual, y lo será aún más en un futuro próximo debido a la generalización del tratamiento de erradicación de *H. pylori*.

Nuestro objetivo fue evaluar la eficacia de diferentes terapias de rescate en aquellos pacientes en los que hubieran fracasado 2 intentos consecutivos de erradicación. Los tratamientos de tercera línea fueron:

1) omeprazol-amoxicilina-claritromicina (7 días); 2) cuádruple terapia con omeprazol-bismuto-tetraciclina-metronidazol (7 días); 3) omeprazol-amoxicilina-claritromicina-bismuto (14 días); y 4) omeprazol-amoxicilina-riofabutina (14 días).

La susceptibilidad antibiótica se desconocía y, por lo tanto, los tratamientos de rescate fueron prescritos empíricamente. En ningún caso se repitió el mismo régimen.



La erradicación se definió como una prueba del aliento con 13C-urea negativo 4 semanas tras finalizar el tratamiento.

Se incluyeron en el estudio 48 pacientes y no hubo pérdidas durante el seguimiento, se describieron efectos adversos en 21% de los pacientes. Un paciente tratado con omeprazol-amoxicilina-riofabutina no cumplió correctamente el tratamiento debido a la aparición de efectos adversos (vómitos). Globalmente, con el tercer tratamiento (tras el fracaso de dos previos) se logró la erradicación en el 71% de los pacientes por intención de tratar y en el 72% por protocolo. En resumen, en la actualidad no sólo debemos conocer con precisión las diferentes alternativas que se nos

plantean ante un primer tratamiento de la infección por *H. pylori*, sino que debemos también estar preparados para afrontar los fracasos terapéuticos, que con la vertiginosa difusión del tratamiento de erradicación serán cada vez más frecuentes en la práctica clínica. Atrás quedó la época en la que podíamos contentarnos con el dominio de la terapia antibiótica inicial; hoy en día deberíamos exigimos conocer, dentro de las limitaciones que nos impone nuestra aún reducida experiencia, la actitud ante el fracaso en la erradicación. La realización de cultivo bacteriano probablemente no sea necesaria incluso tras el fracaso de un segundo tratamiento de erradicación, pues es posible emplear una estrategia de rescate relativamente eficaz basada en el tratamiento empírico. La consecuencia—o mejor, la recompensa—derivada del empleo empírico de dos tratamientos de rescate consecutivos será la obtención de la erradicación de *H. pylori* en la práctica totalidad de nuestros pacientes, con los indudables beneficios que ello comporta.

Javier Gisbert

Digestive and Liver Disease

Biblioteca Biomédica SIIC: Ingreso, 2003

Indizada en: Biosis Previews, Cancerlit, Current Contents Search, EMBASE, Inside Conferences, Medline, SIIC Data Bases, Scopus, Social SciSearch, TOXFILE. http://www.elsevier.com/wps/find/journalabstracting.cws_home/623449/abstracting#abstracting

En esta sección se incluye la descripción de pacientes que por sus características clínicas, de diagnóstico, forma de presentación infrecuente, imágenes radiológicas o estudios histopatológicos demostrativos puedan resultar de interés para nuestros lectores.

Dilema diagnóstico en un paciente con linfoma de lenta evolución y la aparición de un sarcoma histiocítico de gran malignidad



Gerardo Manuel Baré, Columnista Experto de SIIC
Consultor de Clínica Médica del Hospital Francés,
Buenos Aires, Argentina

Introducción

El sarcoma histiocítico es una neoplasia caracterizada por la proliferación maligna de células morfológica e inmunofenotípicamente similares a los histiocitos maduros. Es una neoplasia infrecuente, que afecta en especial a pacientes adultos de sexo masculino. De etiología desconocida, en el 30% de los casos compromete los ganglios linfáticos, en otro 30% la piel y en 30% afecta sitios extranodales.

Caso clínico

Paciente varón, de 82 años, que 15 años antes había consultado por una lesión de 4 mm en la piel del tronco, la que por rascado le había producido un leve sangrado. El examen físico en ese momento reveló una hepatomegalia firme, de 4 cm bajo el borde costal y un polo de bazo palpable. El resto del examen físico no indicó anomalías. Los exámenes de laboratorio fueron normales excepto por la presencia de una banda monoclonal de IgG, con eritrosedimentación de 80 mm/h que presentaba desde 3 años antes, por lo que había sido estudiado por otro colega, y se había descartado un mieloma múltiple. Esa banda monoclonal había estado en ascenso de 2 g, al principio, hasta 3.5 g en su nueva consulta, al igual que la eritrosedimentación de 50 a 80 mm/h, para la segunda. El hematocrito era de 42%. La TAC de cuerpo enteró sólo reveló la hepatomegalia homogénea y el ligero agrandamiento esplénico. El paciente estaba totalmente asintomático, dirigía diariamente su actividad empresarial y dos días por semana jugaba al golf. La biopsia de piel diagnosticó un epiteloma basocelular que fue extirpado.

Hace 15 años se decidió efectuar biopsia hepática percutánea, que proporcionó el diagnóstico de linfoma B de bajo grado. De acuerdo con el servicio de hematología se resolvió no efectuar tratamiento oncológico, dada las características de esta neoplasia, en un paciente asintomático y que llevaba adelante una vida normal.

Concurría a la consulta cada 3 meses. La VES continuó en ascenso, hasta llegar a 120 mm. Siete años después del diagnóstico el enfermo tuvo un accidente cerebrovascular isquémico leve, con recuperación total, y fue medicado por primera vez con ticlopidina en forma permanente. Un año después, un estudio de laboratorio comprobó PSA elevada. La ecografía transrectal y las biopsias revelaron un adenocarcinoma de próstata, intracapsular, por lo que se realizó la resección quirúrgica. Se presentaron dificultades con urología para operar a un paciente con eritrosedimentación de 120 mm.

El enfermo siguió su vida normal, con controles periódicos clínicos y de laboratorio, presentaba ligeras quejas, más atribuibles a la edad que a un compromiso sistémico (gonalgias, después de hacer 18 hoyos de golf, por lo que se le recomendó que hiciera la mitad). Un año después, en un viaje a China, tuvo un grave episodio de gastroenteritis (diarrea del viajero), que fue bien tratada por el médico del grupo. En todos esos años le fueron extirpados cinco epitelomas basocelulares.

En la última consulta de control, manifestó una tumoración dolorosa, palpable y visible en el centro del cráneo. El aspecto era francamente neoplásico, con bordes irregulares, zonas necróticas que alternaban con franjas leñosas (figura 1). Se procedió a la exéresis para estudio histopatológico. En espera del resultado se efectuó fibroendoscopia digestiva alta, fibrocolonoscopia, TAC de cuerpo entero (incluido SNC). Se descartó compromiso del aparato digestivo a pesar de que el paciente en poco tiempo se había vuelto anémico. Las imágenes demostraron que no había compromiso óseo de la formación isodensa y sí ganglios peripancreáticos, retroperitoneales e inguinales, ya visualizados en estudios anteriores y que eran menores de 2 cm. Para paliar el dolor se inició terapia radiante, sin ningún beneficio. Se aplicó tratamiento y curas locales a cargo de cirugía plástica. El tumor siguió avanzando notoriamente día a día, llegando



Figura 1

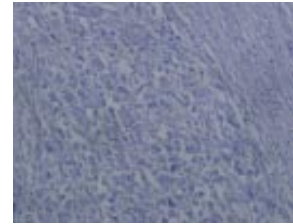


Figura 2

a cubrir toda la calota y región frontal, acercándose a la órbita izquierda. Surgió una formación de gran tamaño en la zona izquierda del cuello, muy dolorosa, que llegó a tener el tamaño de una naranja, que obligaba al paciente a mantener una posición inclinada de la cabeza, por el tamaño de la adenopatía.

La anatomía patológica (figura 2) informó proliferación de grandes células, de núcleos extensos vesiculares, con nucleolos destacados acidófilos, de forma ovoide o polilobulada con multinucleación en la periferia celular, excéntricos, citoplasma abundante acidófilo, homogéneo o microvacuolar; así como muy elevado índice mitótico, con mitosis típicas o atípicas, además de focos de necrosis. La neoplasia presenta escasa cohesividad celular, infiltra dermis y tejidos mesenquimáticos subyacentes y erosión de la epidermis. El inmunomarcado mostró negatividad para Ac Pan citoqueratina y antígeno carcinoembrionario, por lo que se descartaron epitelomas y adenocarcinomas. La negatividad para anticuerpos CD 30, CD 3 y TIA1 permitió descartar linfoma anaplásico de células tipo T, linfoma inmunoblástico T y de células NK; también fueron negativos los anticuerpos CD34, actina músculo específico que desestima diagnóstico de sarcoma mielóide, angiosarcoma y sarcoma epitelióide. Finalmente fueron positivos los anticuerpos para vimentina (demostración de sarcoma) y CD68 (estirpe histiocítica) (figura 2).

Discusión

La bibliografía disponible acerca de esta patología se refiere habitualmente a revisiones de casos realizadas a través de técnicas inmunohistoquímicas. La mayoría de ellos describen una enfermedad rápidamente evolutiva y fatal, con exámenes histopatológicos marcadamente pleomórficos en cuanto a su celularidad, y que sólo pueden diferenciarse de otras entidades como linfoma T de células grandes, sarcoma de células de Langerhans y sarcoma de células foliculares dendríticas, teniendo en cuenta como fundamento la inmunohistoquímica. En el caso de este paciente observamos una enfermedad maligna de rápida evolución, con poca sintomatología sistémica, cuyo diagnóstico sólo pudo hacerse a través de un minucioso examen histopatológico luego de realizar un extenso trabajo de inmunohistoquímica.

Este caso es de interés por dos motivos: lo extraño que resulta que un paciente portador de una enfermedad neoplásica, el linfoma, pueda ser seguido durante 15 años por el mismo médico, con controles periódicos que cumplía adecuadamente, con enfermedades intercurrentes propias de un enfermo añoso (carcinoma de próstata, accidente cerebrovascular) y que trabajó hasta 2 meses antes de su deceso y, por otra parte, que un parsimonioso linfoma de 15 años de evolución, se transformara en un infrecuente sarcoma histiocítico de piel. Si se tiene en cuenta que el sarcoma histiocítico es una neoplasia caracterizada por la proliferación maligna de células morfológica e inmunofenotípicamente similares a los histiocitos maduros; la sospecha ante un caso de estas características, obliga a discernir entre distintas neoplasias de origen linfático como diagnóstico diferencial, por lo que es imprescindible un adecuado diagnóstico inmunohistoquímico.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2005



Más información en www.siicsalud.com:
bibliografía, full text y patrocinio.