

Estimulación del sistema nervioso para el control de la epilepsia refractaria

Stimulating the nervous system to control refractory epilepsy



Artículo breve escrito por el autor para la edición en papel. El artículo amplio se publica en SIIC. En Internet: www.siicsalud.com/des/des048/06406026.htm

Children's Mercy Hospital, Kansas City, EE.UU.



Jerome V. Murphy, Columnista Experto de SIIC
MD, Children's Mercy Hospital, Kansas City, EE.UU.
Página del autor: www.siicsalud.com/dato/dat048/06406026a.htm

Abstract

Vagal nerve stimulation (VNS), an indirect stimulation of the brain, proved effective in animal models of epilepsy, and then in open, as well as double-blinded trials, in over 450 patients. The benefit, seizure reduction, improved for at least 1 1/2 years with almost 50% of treated patients achieving about a 50% reduction in seizure frequency. Other benefits are: seizure termination and improved mood. Benefits have been shown in children and adults with partial and generalized epilepsies, and in specific epilepsy syndromes. Implantation is easy. The method of action is largely unknown, although VNS appears to alter metabolic activity in specific brain nuclei. The improvement in mood has led to its approved use in patients with severe depression. Deep brain stimulation (DBS) is under investigation as an alternate method for controlling medically refractory seizures. It is based on the observation that thalamic stimulation can influence the EEG over a wide area. Several thalamic nuclei, as well as the amygdalohippocampus complex, caudate nucleus, and substantia nigra, have been the object of stimulation, all holding promise in the treatment of medically refractory epilepsy. Intraoperative brain imaging is essential and the procedure is done under local anesthesia. Experience with DBS is limited, but growing.

Key words: vagal nerve stimulation, refractory epilepsy, deep brain stimulation

Artículo completo en inglés: www.siicsalud.com/dato/dat048/06406026i.htm

A comienzos de la década de 1980, Zabara demostró que la estimulación del nervio vago izquierdo en perros podía terminar las epilepsias provocadas por la administración intravenosa de fenilnetetrazol.¹ Con posterioridad, este beneficio también fue demostrado en otros modelos de epilepsia en animales.⁵⁻⁸ La estimulación pudo detener y evitar las convulsiones. En 1987, el doctor Zabara y Resse Terry fundaron Cyberonics, fabricante del equipo utilizado para la estimulación del nervio vago (ENV), y un año más tarde el primer ser humano con epilepsia refractaria a la terapéutica médica fue tratado con ENV.¹⁰

Posteriormente se realizó un estudio piloto.¹¹ Ese ensayo abierto demostró el beneficio y la tolerabilidad de este tratamiento. La compañía organizó dos ensayos sucesivos y exitosos, de diseño a doble ciego, aleatorizados y controlados con placebo, en pacientes con epilepsia refractaria a fármacos y convulsiones parciales. En el primer ensayo –EO3– fueron incluidos e implantados 115 pacientes. Los participantes del grupo control

Resumen

La estimulación del nervio vago (ENV), una estimulación indirecta del cerebro, demostró ser efectiva en modelos de epilepsia con animales y, posteriormente, en un estudio de tipo abierto y en ensayos a doble ciego con más de 450 pacientes. El beneficio, valorado por la disminución en el número de episodios convulsivos, se mantuvo por al menos un año y medio; aproximadamente el 50% de los pacientes tratados logró una reducción de casi el 50% en la frecuencia de las convulsiones. Otros beneficios fueron: la terminación de las convulsiones y la mejoría en el estado de ánimo. Los beneficios se demostraron en niños y adultos con epilepsias generalizadas y parciales y en síndromes epilépticos específicos. El procedimiento de implante es sencillo. El mecanismo de acción es desconocido, aunque la ENV parece alterar la actividad metabólica en núcleos cerebrales específicos. La mejoría en el estado de ánimo llevó a que su uso fuese aprobado en pacientes con depresión grave. La estimulación cerebral profunda (ECP) está en investigación como método alternativo para el control de las convulsiones refractarias a la medicación. Se basa en que la estimulación talámica puede influir sobre el EEG en un área extensa. Diversos núcleos talámicos, así como el complejo amígdala-hipocampo, el núcleo caudado y la sustancia negra fueron objeto de la estimulación, con resultados promisorios en el tratamiento de la epilepsia refractaria al tratamiento médico. El procedimiento se realiza bajo anestesia local y es esencial la obtención de imágenes cerebrales intraoperatorias. La experiencia con la ECP es limitada, pero creciente.

Palabras clave: epilepsia refractaria, estimulación del nervio vago, estimulación de las capas cerebrales más profundas

no se beneficiaron, pero en el grupo de tratamiento activo se demostró un beneficio estadísticamente significativo durante la fase aguda de tres meses de duración.¹² Esto provocó la aprobación de la técnica de ENV en Europa, pero la *Food and Drug Administration* (FDA) estadounidense solicitó un segundo estudio antes de aprobar la técnica para su empleo en los Estados Unidos.

El estudio EO5 fue similar, pero más sólido. Ciento noventa y seis pacientes completaron el ensayo de tres meses y de diseño a doble ciego. La retención en el tratamiento con ENV excedió todos los ensayos previos con drogas antiepilépticas y a la dieta cetogénica. En estos participantes se realizaron además estudios de función pulmonar, intestinal y monitoreo cardíaco Holter de 24 horas. El tratamiento resultó ser eficaz y bien tolerado, sin detectarse cambios cardíacos, intestinales y pulmonares.¹³ En julio de 1997 la FDA aprobó este tipo de terapia.

La ENV está indicada, según consta en su embalaje, como terapéutica adyuvante en pacientes de al menos 12 años con convulsiones parciales refractarias a los fármacos, lo que concuerda con las condiciones de los ensayos a doble ciego realizados. Sin embargo, la mayoría de los aseguradores de salud en ese país aprobarán el empleo de ENV en pacientes menores de 12 años.¹⁹

Cyberonics realizó un estudio de empleo –el EO4– en el cual pacientes con convulsiones refractarias de cualquier tipo, y de al menos dos años de edad podrían recibir ENV. Los pacientes

Recepción: 20/5/2005 - Aprobación: 18/4/2006

Participó en la investigación: Arun Angelo Patil, Professor of Neurosurgery. University of Nebraska Medical Center, Omaha, EE.UU.

Enviar correspondencia a: Jerome V. Murphy, M.D. 2401 Gillham Road, Kansas City, MO 64108, EE.UU.

Patrocinio: El Dr. Murphy recibió apoyo para la investigación, honorarios y reembolsos del consejo asesor de Cyberonics, fabricante del equipo utilizado en estimulación del nervio vago.

actuaron como sus propios controles, lo que permitió observaciones en más tipos de epilepsia y demostró la eficacia –aunque sin control– en las epilepsias generalizadas.²¹

En estos estudios de preaprobación, los efectos adversos incluyeron cervicalgia, sensación de falta de aire y tos. Todos los síntomas desaparecieron con el tiempo y ninguno provocó la finalización de la ENV. Un cambio esperado fue la alteración en la voz cuando el generador provocó una descarga.¹³

A pesar de las mejoras notables en el control de las convulsiones en estos ensayos controlados y de corta duración, fue importante aprender si los beneficios eran temporarios o persistentes. El seguimiento prolongado de hasta 3 años mostró que el beneficio observado durante los tres primeros meses persistió y prolongó el período de control de las convulsiones por hasta dos años. Al final, el 44% de estos pacientes presentaron respuestas, es decir, tuvieron una reducción de al menos el 50% en la frecuencia de los episodios.²³

Una vez que la ENV fue aprobada para su empleo en la epilepsia refractaria, se publicaron trabajos acerca de su uso en pacientes menores de 12 años y en tipos específicos de epilepsia. En un estudio realizado con 100 niños se observó un beneficio similar entre niños menores y mayores de 12 años.^{22,25} Las epilepsias refractarias debidas a otros trastornos específicos también mejoraron, como las presentes en el síndrome de Lennox-Gastaut,²⁷ esclerosis tuberosa⁴³, hamartomas hipotalámicos³⁹ y crisis de ausencia.³⁵

Las complicaciones publicadas sobre la ENV son infrecuentes. Se han citado infección,^{52,57,58} parálisis de las cuerdas vocales,¹¹ bradicardia,⁶⁶ asistolia,⁶⁷ diarrea,⁷⁴ espasmo del diafragma,⁶¹ disforia grave y neuralgia glossofaríngea.⁷⁶ La mayoría de las parálisis de las cuerdas vocales mejoraron con el tiempo. La bradicardia intraoperatoria mejoró con la administración de atropina. Los cables y el generador se removieron en la mayoría de los pacientes con asistolia intraoperatoria. Las infecciones se trataron con antibióticos endovenosos, remoción del generador e implante posterior. El espasmo diafragmático y la diarrea requirieron la extracción del equipo.

Se han descrito cambios asintomáticos en el patrón respiratorio,⁶⁹ en la frecuencia cardíaca⁶⁸ y en la variabilidad de esta última. Debido a la potencial lesión térmica del nervio vago izquierdo, se pueden realizar resonancias magnéticas del cerebro sólo con bobinas o espirales de envío y recepción. La realización de resonancias magnéticas corporales no está recomendada; por razones similares la diatermia está prohibida.

Los beneficios más allá de la mejoría en la frecuencia de los episodios convulsivos incluyen la mejoría en el estado de alerta⁴⁸ y en la memoria de reconocimiento.⁴⁹ Estos cambios fueron documentados a través de pruebas psicológicas y de polisomnografía.

El implante quirúrgico del generador y de sus cables es un procedimiento relativamente sencillo, consume cerca de una hora, y los pacientes pueden retornar a sus domicilios una vez que recobran el estado de alerta.⁵¹ En muchos centros, el generador se enciende cuando los pacientes se recuperaron de la anestesia general. Se los controla a las dos semanas, y se aumenta el voltaje hasta el máximo que puedan tolerar. Si la mejoría es notable, se puede intentar la reducción de los fármacos empleados. En la mayoría de los pacientes, la ENV no es una alternativa a los agentes antiepilepticos, y la reducción de estos últimos es mínima.²⁵

Luego del implante, el paciente abandona el hospital con un imán potente que cuando está colocado por encima del generador evita su descarga, o que cuando se le da un golpe, el generador descarga una corriente preestablecida. De la tercera parte a la mitad de los pacientes señalan que este golpe puede terminar con una convulsión.²⁵ Cuando el generador descarga, la voz cambia. La colocación de un imán sobre el generador detiene la descarga periódica durante el tiempo que permanece allí colocado, lo que permite que el paciente cante o que intervenga en un discurso ceremonial. Los parámetros previos a la estimulación se recuperan una vez que el imán se remueve.

El generador actual dura hasta 11 años, lo que depende de los parámetros actuales y del empleo del imán. En las visitas de seguimiento, dicho generador se controla a través de un lector

óptico de mano conectado a una computadora. Con este dispositivo se puede cambiar el voltaje y se puede determinar el resto del tiempo de funcionamiento del generador. Si no es detectado a tiempo, las convulsiones del paciente empeorarán luego de que el generador deje de funcionar.

Es escaso el conocimiento que se posee acerca del funcionamiento del generador. En los estudios por tomografía por emisión de positrones (TEP) se observa un aumento del metabolismo talámico, y parece que el grado de respuesta se relaciona con la mejoría en el control de las convulsiones.^{83,85} No existen explicaciones satisfactorias para la disminución continua de las convulsiones durante los dos primeros años. Otros cambios se observaron con las imágenes dinámicas por resonancia magnética, en las concentraciones de neurotransmisores en el líquido cefalorraquídeo⁸⁵ y con la estimulación magnética de la corteza cerebral.⁸⁸

¿En qué pacientes se puede considerar la ENV? Si un paciente no presenta respuesta a tres drogas antiepilepticas es improbable que se logre el control de las convulsiones con una cuarta, quinta o sexta droga o con una combinación de ellas.⁸⁹ En este punto deben considerarse los tratamientos no farmacológicos, como la resección quirúrgica, la dieta cetogénica y la ENV. La cirugía es la intervención que con mayores probabilidades provocará la resolución de las convulsiones, pero no todos los pacientes presentan un foco epileptogénico potencialmente resecable. La dieta cetogénica es restrictiva, y la retención a largo plazo es relativamente baja.⁹³ Cuando se considera que la epilepsia de un paciente es refractaria al tratamiento médico, debe crearse un plan de acción y actuar en consecuencia.

Otras estimulaciones cerebrales experimentales para los casos con epilepsia refractaria al tratamiento médico incluyen la estimulación eléctrica de diversas áreas de la corteza. Cooper fue el primero en introducir la estimulación directa del cerebro para la terapéutica de las convulsiones. Se utilizó el cerebelo, y cerca de la mitad de los pacientes lograron una reducción de al menos el 50% en sus episodios convulsivos. Desafortunadamente, estos estudios carecieron de una población control, y no se ha convertido en una terapéutica popular con el tiempo.^{111,112} Los estudios de diseño a doble ciego y pequeños no mostraron beneficio.¹²¹

Otros blancos para la estimulación eléctrica han sido el núcleo talámico anterior, el núcleo talámico centromediano,^{122,127-131} el complejo amígdala-hipocampo,¹³³ el núcleo caudado¹³⁴⁻¹³⁶ y el núcleo reticular del tálamo.¹³⁷ Algunas de estas áreas sólo fueron ensayadas en animales. Los estudios realizados en seres humanos han sido exitosos, pero carecen de controles adecuados. En la actualidad se está llevando a cabo un estudio nacional y prospectivo. Si las mejorías son iguales a las observadas con la ENV, uno podría cuestionarse el uso de esta estimulación cerebral directa mucho más compleja.

De acuerdo con los estudios realizados en animales, otros nervios –aparte del vago– han sido propuestos como blancos apropiados para la estimulación intermitente; estos nervios son el noveno nervio craneano¹⁴³ y el trigémino.¹⁴⁴ Se carece de datos en los seres humanos.

Se encuentran en elaboración equipos capaces de detectar la aparición de convulsiones. El origen de la convulsión, o la corteza apropiada, son estimuladas por vía eléctrica. Esto evitará la expresión clínica de este fenómeno.¹⁴⁶⁻¹⁴⁷ En este sentido, el cerebro sólo se estimula cuando se detecta la aparición de una convulsión, y no sobre la base de un programa fijo, como en la ENV. El equipo necesario para la detección de epilepsias es demasiado grande para ser implantado y los ensayos realizados sólo son a corto plazo.



Más información en www.sicisalud.com
bibliografía completa, especialidades médicas relacionadas
con el artículo, otros trabajos del autor y artículo completo en inglés
(full text).

Consideraciones clínicas sobre las neumonías intersticiales idiopáticas

Clinical comments on idiopathic interstitial pneumonias



Artículo breve escrito por el autor para la edición en papel. El artículo amplio se publica en SIIC. En Internet: www.siicsalud.com/des/des048/06428004.htm

Hospital Clínic, Universidad de Barcelona, Barcelona, España



Antoni Xaubet, Columnista Experto de SIIC
Consultor Senior, Profesor Asociado, Servicio de Neumología, Hospital Clínic, Universidad de Barcelona, Barcelona, España
Página del autor: www.siicsalud.com/dato/dat048/06428004a.htm

Resumen

En la *American Thoracic Society* y la *European Respiratory Society* elaboraron un consenso en el que se definieron y clasificaron las neumonías intersticiales idiopáticas. En el presente artículo se revisan las principales aportaciones sobre el conocimiento de estas enfermedades desde la publicación del consenso. Los aspectos más relevantes han sido los avances en los factores pronósticos y el tratamiento de la fibrosis pulmonar idiopática y de la neumonía intersticial no específica; los métodos diagnósticos en la neumonía intersticial aguda y la evolución y respuesta al tratamiento de la neumonía intersticial descamativa y la bronquiolitis respiratoria asociada a enfermedad pulmonar intersticial. También deben mencionarse nuevos conocimientos sobre su etiología, ya que hay pruebas de que un mismo agente etiológico puede ocasionar tipos diferentes de neumonías intersticiales idiopáticas. Por otra parte, se han descrito tres nuevas entidades clínico-patológicas caracterizadas por fibrosis pulmonar intersticial bronquiolocéntrica: fibrosis centrolobular, fibrosis pulmonar intersticial centrada en las vías aéreas y neumonía intersticial bronquiolocéntrica idiopática. No obstante, su inclusión como entidades clínico-patológicas en la clasificación de las enfermedades pulmonares intersticiales difusas está por determinarse.

Palabras clave: enfermedades pulmonares intersticiales, neumonías intersticiales idiopáticas

Introducción

En 2002, la *American Thoracic Society* (ATS) y la *European Respiratory Society* (ERS) llevaron a cabo un consenso en el que se definieron y clasificaron las neumonías intersticiales idiopáticas.¹ En esa clasificación se incluyeron siete entidades clínico-patológicas (tabla 1). Los aspectos más relevantes del consenso fueron: a) la fibrosis pulmonar idiopática (FPI) fue definida como una enfermedad pulmonar difusa (EPD) caracterizada por el cuadro histológico de la neumonía intersticial usual; b) introducción de nuevas entidades clínico-patológicas: neumonía intersticial aguda, neumonía intersticial no específica y bronquiolitis respiratoria asociada a EPD y, c) sustitución del término bronquiolitis obliterante con neumonía organizada por el de neumonía organizada. Esta clasificación ha permitido un mejor conocimiento de las EPD y ha optimizado las pautas diagnósticas y terapéuticas de estas enfermedades.^{2,3} En el presente artículo se revisan las principales aportaciones científicas sobre estas enfermedades desde la publicación del consenso ATS/ERS hasta la actualidad.

Epidemiología

Tomando como referencia la clasificación recomendada por el consenso ATS/ERS se realizó en España un estudio prospectivo que demostró que las neumonías intersticiales idiopáticas representan el 52.4% de las EPD. De ellas, la más frecuente fue la FPI (73.5% de las neumonías intersticiales idiopáticas), seguida por la

neumonía organizada criptogenética (19.7%). Los casos de neumonía intersticial no específica (NINE) representaron el 3.4% de las neumonías intersticiales idiopáticas, y los otros tipos, el 3.4% restante.⁴

Fibrosis pulmonar idiopática

Uno de los aspectos más debatidos fue determinar la utilidad de la tomografía axial computarizada (TAC) y de la exploración funcional respiratoria como factores pronósticos para valorar la evolución de la enfermedad y la respuesta al tratamiento.

En el 20% al 25% de los pacientes con FPI las alteraciones en la TAC son atípicas, similares a las de otras EPD, como la NINE, y caracterizadas por extensas imágenes en vidrio deslustrado.⁵ Flaherty y col. describieron que el pronóstico de la enfermedad es mejor en los casos con alteraciones en la TAC similares a las de la NINE que en los casos en los que los hallazgos histológicos y las alteraciones de la TAC son las propias de la FPI.⁶ No se sabe con certeza por qué en un subgrupo de pacientes con FPI las alteraciones de la TAC torácica son atípicas. Existe la posibilidad de que algunos de estos pacientes presenten alteraciones histológicas de neumonía intersticial usual y de NINE, circunstancia que ya se demostró.³

La utilidad de las pruebas funcionales respiratorias en la valoración del pronóstico ha sido motivo de múltiples estudios, aunque la mayoría de ellos se publicaron antes del consenso ATS/ERS. En poblaciones homogéneas de pacientes con FPI se publicaron en los dos últimos años cuatro estudios con resultados similares.

Aparte del hecho ya conocido de que los pacientes con alteraciones funcionales graves en el momento del diagnóstico tienen peor pronóstico, estos estudios indican que el deterioro funcional respiratorio a los 6 y 12 meses después del diagnóstico es el factor que mejor predice la supervivencia, en especial la disminución de la capacidad vital forzada (FVC) superior al

10%.⁷⁻¹⁰ Por otra parte, Egan y col. propusieron una clasificación de la gravedad de la enfermedad según las alteraciones de las pruebas funcionales. La enfermedad avanzada se definiría cuando la capacidad de difusión para el monóxido de carbono (DL_{CO}) fuera inferior al 39% de los valores de referencia, y

Tabla 1. Definición histológica y clínica de las neumonías intersticiales idiopáticas.

Cuadro histológico	Denominación clínica
Neumonía intersticial usual	Fibrosis pulmonar idiopática
Neumonía intersticial no específica	Neumonía intersticial no específica
Bronquiolitis respiratoria	Bronquiolitis respiratoria/enfermedad pulmonar intersticial
Neumonía intersticial descamativa	Neumonía intersticial descamativa
Neumonía organizada	Neumonía organizada criptogenética
Neumonía intersticial linfocítica	Neumonía intersticial linfocítica
Daño alveolar difuso	Neumonía intersticial aguda

Recepción: 19/1/2006 - Aprobación: 25/4/2006

Participó en la investigación: María Molina-Molina, Servicio de Neumología, Hospital Clínic, Barcelona, España.

Enviar correspondencia a: Antoni Xaubet, Servicio de Neumología, Hospital Clínic, Universidad de Barcelona, 08036, Barcelona, España.

Tabla 2. Ensayos clínicos aleatorizados con interferón gamma-1b.

	Duración (años)	Grupos tratamiento	Pacientes (tratamiento/placebo)	Exitus (placebo)	Exitus (IFN γ -1b)	Reducción mortalidad	p
Raghu (15)*	1.4	IFN γ -1b + prednisona vs. placebo + prednisona	162/168	16.5%	9.9%	41%	0.08
Ziesche (16)	5	IFN γ -1b + prednisona vs. placebo + prednisona	9/9	77.8%	22.2%	71%	0.01
Antoniu (17)	1.5	IFN γ -1b + prednisona vs. colchicina + prednisona	27/15	40%	7%	77%	0.01

* número de la referencia bibliográfica.

limitada, cuando la DL_{co} fuera superior al 40%. La progresión de la enfermedad se definiría cuando la FVC disminuya más del 10%.¹¹ No obstante, son necesarios más estudios para evaluar estos criterios.

Las pruebas de esfuerzo son utilizadas para valorar el comportamiento del intercambio gaseoso durante el ejercicio. No obstante, la prueba de esfuerzo incremental con cicloergómetro no puede realizarse de forma periódica en pacientes con enfermedad pulmonar avanzada o con enfermedad cardíaca. La prueba de la marcha de los 6 minutos es una alternativa a las pruebas de esfuerzo convencionales. En un interesante estudio, Eaton y col. demostraron –en 30 pacientes con enfermedades fibróticas (FPI y NINE fibrótica)– que la distancia recorrida durante los 6 minutos tiene una excelente reproducibilidad y que existe una correlación muy significativa entre la el consumo de oxígeno en las pruebas de esfuerzo convencionales y la distancia recorrida en la prueba de los 6 minutos.¹² En un estudio en 83 pacientes con FPI y 22 con NINE fibrótica se observó que la desaturación arterial de oxígeno después de la prueba de la marcha de los 6 minutos es un factor predictivo de la supervivencia, independientemente de otras alteraciones funcionales respiratorias.¹³ La prueba de la lanzadera es una prueba de tipo incremental, menos utilizada que la prueba de los 6 minutos, y con menos información disponible para su validación clínica. Utilizando esta prueba, Moloney y col. observaron una correlación significativa entre la distancia recorrida y la hipoxemia en 10 pacientes con FPI.¹⁴ En la actualidad, la prueba recomendada es la de la marcha de los 6 minutos.

Tratamiento

A pesar de que no existe evidencia suficiente sobre su efectividad, el tratamiento recomendado por el consenso ATS/ERS es la asociación de glucocorticoides en bajas dosis y azatioprina o ciclofosfamida.¹ Recientemente se publicaron los resultados de ensayos clínicos sobre fármacos antifibróticos con potencial utilidad en el tratamiento de la enfermedad.

Interferón gamma-1b. El interferón gamma-1b es una citocina con efectos antifibróticos, tales como la inhibición de la proliferación de fibroblastos y de la síntesis de colágeno. En un ensayo clínico en el que se incluyeron 330 pacientes con FPI, que recibieron interferón gamma-1b o placebo durante 60 semanas, no se observaron diferencias ni en la supervivencia ni en los cambios funcionales respiratorios entre los dos grupos. No obstante, se observó que en los pacientes con FVC \geq 55% y con DL_{co} \geq 35%, el interferón gamma-1b mejoraba significativamente la supervivencia, lo que sugiere que el fármaco podría ser eficaz en pacientes con enfermedad moderada.¹⁵ En otros dos estudios aleatorizados, en los que se comparó la eficacia del interferón gamma-1b con placebo y con colchicina, respectivamente, también se observó que el interferón gamma-1b mejora significativamente la supervivencia^{16,17} (tabla 2).

Pirfenidona. La pirfenidona es una molécula con propiedades antifibróticas que inhibe la síntesis de colágeno y la fibrosis pulmonar en modelos experimentales. En un ensayo clínico con pirfenidona frente a placebo en 107 pacientes con FPI (72 pacientes asignados a pirfenidona y 35 a placebo) durante 9 meses, los tratados con pirfenidona tenían menor deterioro funcional respiratorio y menos agudizaciones de la enfermedad respecto del grupo tratado con placebo.¹⁸

N-acetilcisteína. La N-acetilcisteína aumenta la síntesis de glutatión, molécula con propiedades antioxidantes tanto *in vitro*

como en modelos animales de fibrosis pulmonar. En un estudio multicéntrico en el que se comparó la eficacia de glucocorticoides, azatioprina y N-acetilcisteína en dosis de 1 800 mg/día (75 pacientes)

frente a glucocorticoides, azatioprina y placebo (80 pacientes) durante 12 meses, los pacientes tratados con N-acetilcisteína presentaron un deterioro menor de la función pulmonar. La FVC disminuyó un 2% en los pacientes tratados con N-acetilcisteína y un 9% en el grupo placebo, y la disminución de la DL_{co} fue del 2% y del 19%, respectivamente. Sin embargo, no se demostró si el tratamiento con N-acetilcisteína tenía influencia en la supervivencia.¹⁹ Los pacientes tratados con N-acetilcisteína presentaron menos efectos secundarios ocasionados por la mielotoxicidad de la azatioprina. En este sentido, se demostró que la N-acetilcisteína protege los hepatocitos del efecto tóxico de la azatioprina al aumentar la concentración intracelular de glutatión.²⁰

Otros fármacos. Se están llevando a cabo varios ensayos clínicos, con moléculas con actividad antifibrótica *in vitro* y en modelos animales de fibrosis pulmonar: mesilato de imatinib, antagonistas del factor de necrosis tumoral alfa, antagonistas de la endotelina 1 (bosentán), antileucotrienos, antagonistas del factor de crecimiento del tejido conjuntivo y anticuerpos monoclonales antifactor transformador del crecimiento beta.²¹ Por otra parte, Kubo y col. analizaron el efecto de fármacos anticoagulantes en 56 pacientes con FPI, que recibieron, en forma aleatorizada, prednisolona o prednisolona y anticoagulantes (warfarina en pacientes ambulatorios, heparina de bajo peso molecular en pacientes con agudización grave de la enfermedad).

El tratamiento anticoagulante aumentó significativamente la supervivencia y disminuyó la mortalidad asociada con agudizaciones graves de la enfermedad. El efecto beneficioso de los anticoagulantes podría explicarse por la activación del sistema de la coagulación en la patogenia de la enfermedad, como lo demuestra la presencia de fibrina en los alvéolos de los pacientes con FPI.²²

Neumonía intersticial descamativa y bronquiolitis respiratoria asociada a enfermedad pulmonar intersticial

La neumonía intersticial descamativa (NID) y la bronquiolitis respiratoria asociada a enfermedad pulmonar intersticial (BR/EPD) son entidades probablemente relacionadas ya que las alteraciones anatomopatológicas, consistentes en el acúmulo de macrófagos alveolares pigmentados en el parénquima pulmonar, son similares.¹ La principal característica que distingue la NID de la BR/EPD es que en la primera las lesiones son difusas y, en la segunda, la distribución es bronquiocéntrica y menos extensa.

Es probable que la BR/EPD represente el estadio inicial de la NID. Ya que ambas entidades están relacionadas con el hábito de fumar, se ha propuesto que se incluyan, junto a la granulomatosis de células de Langerhans, en un grupo de enfermedades denominado “enfermedades pulmonares intersticiales inducidas por el tabaco”.^{23,24} Existen pocos datos sobre la evolución de estas enfermedades y su tratamiento. En un artículo reciente, Ryu y col. compararon las características clínicas y la evolución de 23 pacientes con NID y 12 con BR/EPD. A excepción de tres pacientes con NID, todos eran fumadores. No se observó ninguna diferencia en las manifestaciones clínicas, radiológicas y funcionales respiratorias entre las dos entidades. Con la supresión del consumo de tabaco y la administración de glucocorticoides se observó una mejoría evidente de la enfermedad en 33% de los casos con NID y 64% con BR/EPD. El mal pronóstico de la enfermedad se asoció con la persistencia del tabaquismo.²⁵

Neumonía intersticial no específica

La NINE, descrita por Katzenstein y Fiorelli,²⁶ es una enfermedad controvertida, con muchos aspectos por conocer. Recientemente, Monaghan y col. confirmaron resultados de estudios anteriores, en el sentido de que en un mismo paciente pueden encontrarse hallazgos histológicos de neumonía intersticial usual y NINE.²⁷ Para explicar este hecho se ha especulado que podrían existir dos mecanismos diferentes de fibrosis, que la neumonía intersticial usual ocasionara una reacción pulmonar secundaria con las características de la NINE, o bien que la NINE represente áreas de neumonía intersticial usual inactivas. En todo caso, nunca se demostró que la NINE sea un estadio inicial de la neumonía intersticial usual.²⁸

La utilidad del lavado broncoalveolar en el diagnóstico de la NINE fue analizada por Veerarahavan y col., quienes compararon los hallazgos de la fórmula celular en 35 pacientes con FPI y 19 con NINE fibrótica. Las alteraciones del lavado broncoalveolar eran muy variadas y no se observaron diferencias entre las dos enfermedades.²⁹ En el consenso ATS/ERS se afirmaba que la presencia de linfocitosis era la alteración más manifiesta en la NINE y que podría ser un dato útil para diferenciarla de la FPI. La variabilidad de los hallazgos del lavado broncoalveolar en la NINE podría ser debida a la heterogeneidad en la presentación clínica de la enfermedad, ya que en algunos casos es idiopática, y en otros, de etiología conocida.¹

El tratamiento recomendado para la NINE consiste en la administración de glucocorticoides asociados o no a inmunodepresores.^{1,2} No obstante, apenas existe experiencia sobre la respuesta terapéutica a largo plazo. En un estudio en 12 pacientes con NINE fibrótica se observó que la combinación de ciclofosfamida y prednisona en bajas dosis se acompaña de estabilización o mejoría de la enfermedad.³⁰

Neumonía intersticial aguda

Es una entidad clínico-patológica de etiología desconocida, caracterizada por la presencia de daño alveolar difuso en el parénquima pulmonar. Debido que es una enfermedad poco frecuente, los métodos diagnósticos y las estrategias terapéuticas no están bien definidos.¹ Bonaccorsi y col. describieron los métodos diagnósticos en cuatro pacientes. Los hallazgos del lavado broncoalveolar fueron un marcado incremento del porcentaje de neutrófilos y la presencia de neumocitos tipo II atípicos con material extracelular amorfo constituido por fragmentos de membranas hialinas. Estos hallazgos también fueron descritos en el síndrome del distrés agudo, y se consideran como sugestivos de daño alveolar difuso. Por otra parte, la biopsia transbronquial, si muestra alteraciones típicas de daño alveolar difuso, podría considerarse como compatible con el diagnóstico de neumonía intersticial aguda.³¹ No obstante, el diagnóstico debe realizarse, siempre que sea posible, mediante biopsia pulmonar quirúrgica.¹

Aspectos etiológicos

Aunque las entidades clínico-patológicas definidas por el consenso ATS/ERS están agrupadas bajo el término de neumonías intersticiales idiopáticas, algunas de ellas son ocasionadas por agentes conocidos. En el 60% de los casos, la NINE se asocia con otras entidades clínicas: inmunodeficiencias, toxicidad pulmonar por fármacos, neumonitis por hipersensibilidad y enfermedades del colágeno.^{1,3} La neumonía organizada puede ser ocasionada por infecciones, neumonía por aspiración, inhalación de productos tóxicos, toxicidad pulmonar por fármacos y radioterapia o bien asociarse a enfermedades del colágeno y enfermedades inflamatorias del intestino.^{32,33}

La neumonitis por hipersensibilidad se caracteriza histológicamente por una inflamación intersticial granulomatosa. No obstante, puede cursar con lesiones histológicas similares a las de la neumonía intersticial usual y de la NINE.^{34,35} Ohtani y col. describieron que la neumonitis por hipersensibilidad puede asociarse con otras neumonías intersticiales idiopáticas.³⁶ En este estudio se analizaron los hallazgos histológicos de 26 pacientes diagnosticados con pulmón de granjero. En dos casos, las lesiones eran las propias de la neumonía organizada; en 5, de la NINE celular; en 8, de la NINE fibrótica, y en 11, similares a las de la neumonía intersticial usual. Existe la posibilidad de que las dife-

rentes alteraciones histológicas sean reflejo de la historia natural y de la evolución de la enfermedad o bien que el pulmón responda de forma muy variada al mismo agente causal.

Nuevas entidades clínico-patológicas

Pocas EPD se caracterizan por la asociación de alteraciones histológicas en los alvéolos y en los bronquiolos terminales. Las mejor definidas son la neumonitis por hipersensibilidad y la BR/EPD.^{2,37} Desde la publicación del consenso ATS/ERS, se describieron tres entidades clínico-patológicas con manifestaciones clínicas radiológicas y funcionales respiratorias propias de las neumonías intersticiales idiopáticas. En todas ellas, las alteraciones anatomopatológicas, diferentes de las descritas en las neumonías intersticiales idiopáticas, se caracterizan por fibrosis bronquiocéntrica. Estas entidades se designaron como fibrosis centrolobular, fibrosis pulmonar intersticial centrada en las vías aéreas y neumonía intersticial bronquiocéntrica idiopática.³⁸⁻⁴⁰ Churg y col. describieron 12 casos de una entidad clínico-patológica a la que denominaron fibrosis intersticial centrada en las vías aéreas.³⁸ Esta enfermedad se ha relacionado con la inhalación de agentes, tanto ambientales como ocupacionales, de origen orgánico o inorgánico, ya que ocho de los pacientes tenían antecedentes de exposición a pájaros o de inhalación de sustancias potencialmente tóxicas para el pulmón: humo de madera, polvo de tiza, fibras de algodón, polvo de pastos, compuestos químicos agrícolas y cocaína. Los hallazgos de la TAC no están bien definidos, aunque en la mayoría de los casos consisten en imágenes reticulares sugestivas de fibrosis peribroncovascular, bronquiectasias de tracción y, en ocasiones, imágenes en panal. Las lesiones histológicas se caracterizan por fibrosis bronquiolar y fibrosis intersticial bronquiocéntrica, limitada alrededor de los bronquiolos, aunque la fibrosis puede extenderse alrededor de las vías aéreas centrales.⁴¹ Es una enfermedad con mal pronóstico, que no suele responder al tratamiento con glucocorticoides. Yousem y col. describieron 10 casos de una entidad designada con el término de neumonía intersticial bronquiocéntrica idiopática, caracterizada por inflamación centrolobular y fibrosis de las pequeñas vías aéreas que se extiende de forma limitada al intersticio pulmonar peribronquiolar.³⁹ La única diferencia con la fibrosis pulmonar intersticial centrada en las vías aéreas es que afecta a bronquiolos de menor tamaño. La etiología no se conoce, aunque podría representar una forma de neumonitis por hipersensibilidad. Sin embargo, no había ninguna evidencia clínica de neumonitis por hipersensibilidad en los casos descritos, aunque cabe la posibilidad de que no se detectara el agente causal. La enfermedad es progresiva y con mal pronóstico. De Carvalho y col. describieron 12 casos de otra entidad clínico-patológica denominada fibrosis centrolobular, caracterizada por fibrosis en las áreas centrolobulares y con necrosis del epitelio bronquiolar pero sin la extensión observada en los casos descritos por Churg.^{38,40} Los autores la consideran secundaria a la aspiración de contenido gástrico. El reflujo gastroesofágico puede ser uno de factores etiológicos de la FPI; las lesiones anatomopatológicas de la fibrosis centrolobular se observaron en modelos animales de aspiración y en pacientes con neumonías por aspiración.^{42,43} No obstante, en los casos descritos no se especifica con claridad la existencia de reflujo gastroesofágico. El pronóstico no se conoce, ya que De Carvalho y col. no aportan datos sobre la evolución.⁴⁰

No está determinado si estas entidades son enfermedades bien diferenciadas o representan una respuesta fibrótica pulmonar secundaria a diferentes etiologías o a diferentes estadios de una misma enfermedad.

Los autores no manifiestan "conflictos de interés".



Más información en www.siicsalud.com
bibliografía completa, especialidades médicas
relacionadas con el artículo, otros trabajos del autor.

Evalúan la quimioterapia con vinblastina, bleomicina y metotrexato en el linfoma de Hodgkin

Assessment of chemotherapy with vinblastine, bleomycine and methotrexate in Hodgkin's lymphoma

Università di Pavia, IRCCS Policlinico S. Matteo, Pavia, Italia



Artículo breve escrito por el autor para la edición en papel. El artículo amplio se publica en SIIC En Internet: www.siicsalud.com/des/des047/06228000.htm



Paolo Gobbi, Columnista Experto de SIIC
Associate Professor of Internal Medicine, Università di Pavia, IRCCS Policlinico S. Matteo, Pavia, Italia
Página del autor: www.siicsalud.com/dato/dat047/06228000a.htm

Abstract

Background: VBM chemotherapy (vinblastine, bleomycin and methotrexate) plus irradiation is an effective therapeutic combination in early-stage Hodgkin's lymphoma, but conflicting results have been collected on the toxicity of and correct indication for this combination. Patients and methods: The GISL treated 169 evaluable patients with early-stage, favorable presentation Hodgkin's disease in two successive trials. In the first (MH-1), conducted between 1988-1995, 87 patients were administered the original VBM schedule coupled with extended-field radiotherapy (EF-RT). In the subsequent study (MH-1b), performed between 1996-2004, the doses of vinblastine and methotrexate were intensified, the dose of bleomycin was reduced, and small amounts of prednisone were given contemporaneously with any infusion of antitumoral drug (VbMp); irradiation was delivered to involved sites only and had to begin at least 25 days after the end of chemotherapy. Of the 82 patients treated with the MH-1b protocol, 67 were < 65 years old (MH-1b ≤ 65) and 15 were > 65 years old (MH-1b > 65). Results: Complete remission was achieved by 96, 91 and 80% of the patients in the MH-1, MH-1b ≤ 65 and MH-1b > 65 trials, respectively; relapse rates were 12, 9 and 0%, with median follow-ups of 111, 55 and 49 months. Hematological and pulmonary toxicity were acceptable on the whole in the MH-1 group, but more severe when chemotherapy followed radiotherapy than vice versa. In the MH-1b ≤ 65 both these toxicities were abated, while in the MH-1b > 65 severe infections affected 3/15 patients. Conclusions: VbMp followed by involved-field radiotherapy shows negligible hematological and pulmonary toxicity. The modified protocol appeared as effective as the original VBM + EF-RT protocol, with minimal and not statistically significant differences. The addition of cyclophosphamide to VbMp is under investigation to improve the cell-killing potential of the regimen. The purpose is to cure even early unfavorable presentations of the disease maintaining radiotherapy to involved sites only and avoiding the risk of late cardiotoxicity given by combinations including anthracyclines.

Key words: Hodgkin's disease, early stage, chemotherapy, radiation therapy, late toxicity

Artículo completo en inglés: www.siicsalud.com/des/des047/06228000i.htm

El mejor tratamiento del estadio temprano del linfoma de Hodgkin (LH) todavía se encuentra en fases de investigación clínica aun cuando con las terapias disponibles se obtienen resultados satisfactorios. De hecho, en la actualidad, aproximadamente el 90% de los pacientes en estadios tempranos de la

Resumen

Antecedentes: La quimioterapia con vinblastina, bleomicina y metotrexato (VBM) asociada a la irradiación constituye una combinación terapéutica efectiva en el estadio temprano del linfoma de Hodgkin, aunque se publicaron resultados contradictorios respecto de la toxicidad y la indicación adecuada de esta asociación. Pacientes y métodos: El GISL trató y evaluó –en dos ensayos clínicos– 169 pacientes en fases tempranas de la enfermedad de Hodgkin con presentación favorable. En el primer estudio (MH-1), realizado entre 1988 y 1995, 87 pacientes fueron medicados con el esquema VBM original asociado a radioterapia de campo extendido (RCE). En el ensayo siguiente (MH-1b), llevado a cabo entre 1996 y 2004, se incrementaron las dosis de vinblastina y metotrexato, se redujeron las de bleomicina y se administró una pequeña cantidad de prednisona junto con la infusión de cualquier droga antitumoral (VbMp); la irradiación se limitó solamente a los sitios afectados y debía comenzar al menos 25 días después de la finalización de la quimioterapia. De los 82 pacientes tratados con el protocolo MH-1b, 67 tenían 65 años o menos (MH-1b ≤ 65) y 15 eran mayores (MH-1b > 65). Resultados: La remisión completa fue obtenida por 96%, 91% y 80% de los pacientes de los estudios MH-1, MH-1b ≤ 65 y MH-1b > 65, respectivamente; las tasas de recaída fueron del 12%, 9% y 0 y las medianas de los períodos de seguimiento de 111, 55 y 49 meses. Para la totalidad del grupo MH-1, la toxicidad pulmonar fue aceptable y más grave cuando la quimioterapia siguió a la radioterapia y no a la inversa. En el grupo M-1b ≤ 65, estas toxicidades fueron mitigadas y en el MH-1b > 65, 3 de 15 pacientes fueron afectados por infecciones graves. Conclusiones: La VbMp seguida de radioterapia del sitio afectado (RSA) presenta una toxicidad hematológica y pulmonar casi nula. El protocolo modificado pareció tan efectivo como el original VBM + RCE y las diferencias fueron mínimas y estadísticamente no significativas. En fases de investigación se estudia el agregado de ciclofosfamida al régimen VbMp con el fin de mejorar su poder citodestructor. El objetivo está constituido por la curación, incluso de las formas tempranas y no favorables de la enfermedad, a través de la aplicación de radioterapia exclusivamente a los sitios afectados y evitar el riesgo de cardiotoxicidad tardía que se observa en las asociaciones con antraciclinas.

Palabras clave: enfermedad de Hodgkin, estadio temprano, quimioterapia, terapia radiante, toxicidad tardía

enfermedad pueden curarse con tratamientos que combinan la quimioterapia de bajo impacto con un régimen de radioterapia del campo afectado (34-40 Gy).¹

Hasta hace 20 años, el consenso general era la utilización de la radioterapia de campo extendido con la condición de que la

Recepción: 19/10/2005 - Aprobación: 3/4/2006

Participaron en la investigación: F. Valentino, C. Broglia, Università di Pavia, IRCCS Policlinico S. Matteo, Pavia; S. Luminari, C. Mammì, M. Federico, Università di Modena, Policlinico di Modena, Modena; G. Polimeno, Ospedale "Miulli", Acquaviva delle Fonti; F. Merli, Arcispedale "S. M. Nuova", Reggio Emilia; E. Iannitto, Cattedra-Divisione Ematologia con TMO, Università, Policlinico di Palermo, Palermo; C. Stelitano, Ospedali Riuniti "Bianchi, Melacrino, Morelli", Reggio Calabria; G. Quarta, Ospedale "A. Perrino", Brindisi; E. Capochiani, Dipartimento Oncologico, Ospedale di Livorno, Livorno, Italia.

Enviar correspondencia a: Prof. Paolo G. Gobbi, Medicina Interna, Oncología e Gastroenterología, Università di Pavia, IRCCS Policlinico S. Matteo, P.le Golgi n° 2, 27100 Pavia, Italia

Patrocinio: Este trabajo fue parcialmente subvencionado por el Ministero dell'Università e della Ricerca Scientifica e Tecnologica, Roma; la Associazione "A. Serra" y la Fondazione Cassa di Risparmio di Modena, Modena, el IRCCS Policlinico S. Matteo y la "Ferrata-Storti Foundation", Pavia, Italia. Agradecemos a la Srta. D. Converso por la recolección de datos y a la Dra. R. Stenner por la revisión cuidadosa del manuscrito en inglés.

Tabla 1. Aspectos clínicos de los pacientes tratados con VBM + RCE o VbMp + RSA.

	VBM + RCE		VbMp + RSA	
	≤ 65 años	> 65 años	≤ 65 años	> 65 años
Sexo				
Masculino	57	39	7	
Femenino	30	28	8	
Edad, años				
Promedio ± DE	36.9 ± 13.8	36.4 ± 13.3	73.9 ± 6.1	
Intervalo	16-63	16-65	66-87	
Estado de desempeño de Karnofsky				
Mediana	100	100	90	
Intervalo	70-100	70-100	60-100	
Estadio				
I A	28	24	6	
II A	59	43	3	
II B	–	–	1	
III A o B	–	–	2	
IV A o B	–	–	3	
Presentación subdiafrágica	4/87	2/67	0/10*	
Histología				
PL (nodular/difusa)	14	8	1	
EN, indefinida	11	27	7	
EN, celular	32	14	0	
RL	3	2	2	
CM	27	16	4	
DL	–	–	1	
Hemoglobina (g/dl)				
Promedio ± DE	14.0 ± 1.5	13.8 ± 1.5	12.2 ± 1.8	
Intervalo	11.6-17.5	10.0-17.6	9.8-14.0	
Lactato deshidrogenasa (mU/ml)				
Promedio ± DE	341 ± 180	330 ± 83	464 ± 172	
Intervalo	103-1449	140-593	193-739	
Eritrosedimentación (mm/1 h)				
Promedio ± DE	16.4 ± 9.8	16.2 ± 13.5	15.9 ± 11.8	
Intervalo	2-37	2-39	7-104	
Albumina sérica (g/dl)				
Promedio ± DE	4.32 ± 0.44	4.24 ± 0.51	3.78 ± 0.79	
Intervalo	3.49-5.80	2.20-4.90	3.00-5.28	
Seguimiento (meses)				
Mediana	111	55	49	
Intervalo	15-189	8-88	6-92	

*Solamente 10 pacientes con la enfermedad la limitaron a un lado diafrágico en el subgrupo > 65 años.
 PL = predominio linfocitario; EN = esclerosis nodular; RL = ricos en linfocitos; CM = celularidad mixta; DL = depleción linfocitaria.

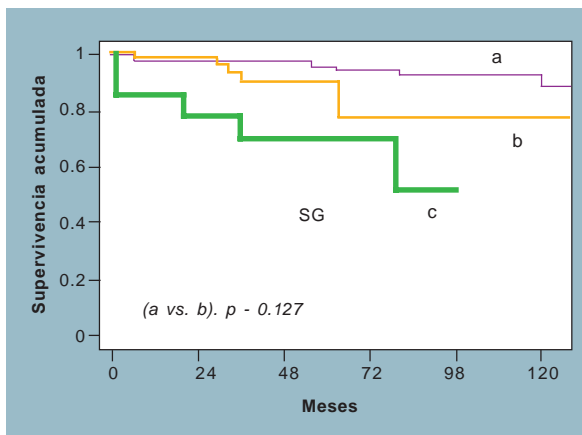


Figura 1. Supervivencia global (SG) de los 87 pacientes < 65 años tratados con VBM + RCE (curva a) y de los 82 pacientes tratados con VbMp + RSA: 67 de estos pacientes (curva b) tenían edades comparables al grupo de la curva a, mientras que 15 (curva c) tenían más de 65 años y también presentaron estadios avanzados.

Tabla 2. Esquemas de los dos regímenes VBM levemente diferentes utilizados en los protocolos GISL MH-1 y MH-1b.

Droga	MH-1 Protocolo: VBM + RCE				MH-1b Protocolo: VbMp + RSA			
	mg/m ²	vía	día	reciclo	mg/m ²	vía	día	reciclo
VBL	6	iv	1.8	28	6	iv	1.8	21
Bleo	10	iv	1.8	28	6 (ciclos 1-2) 4 (ciclos 3-6)	iv	1.8	21
MTX	30	iv	1.8	28	30	iv	1.8	21
Pred	–	–	–	–	25 (dosis fija)	po	1-5, 8-12	21
RT	Irradiación linfode subtotal antes/después/interpuesta con VBM (30-40 Gy)				Irradiación del campo afectado 25-40 días luego de VBM (30-40 Gy)			

estadificación previa hubiera sido particularmente objetiva y posiblemente basada en la laparotomía exploratoria y esplenectomía. Posteriormente, los estudios que mostraron las desventajas de la estadificación mediante la laparotomía exploratoria, las tasas de recaídas relativamente elevadas luego de la radioterapia y la incidencia constante de tumores sólidos secundarios durante un lapso muy prolongado luego del tratamiento radiante indujeron a los médicos a disminuir el campo de irradiación y combinar la quimioterapia con el fin de contrarrestar, tanto las posibles infiltraciones microscópicas contiguas a las lesiones documentadas como lo inadecuado de una estadificación meramente clínica.

En este contexto, el régimen DBVD (doxorubicina, bleomicina, vinblastina y dacarbazina) se constituyó en el tratamiento de referencia, el cual se administra generalmente a través de un número variable de ciclos de acuerdo con la presentación clínica más o menos favorable, evaluada con la presencia o no de masas palpables, síntomas B, aumento de la tasa de eritrosedimentación, anemia e hipoalbuminemia.

Sin embargo, la utilización de una antraciclina combinada con la irradiación al mediastino –requerida frecuentemente en las presentaciones tempranas del LH– expone a los pacientes a un riesgo, documentado recientemente, de miocardiopatía isquémica tardía y muerte súbita cardíaca.³⁻⁵ Si fuera posible limitar o evitar las antraciclinas, reducir el volumen y la dosis de la irradiación –sin perder la efectividad– se evitaría un porcentaje significativo de toxicidades potencialmente letales.

Un enfoque práctico para este problema ha sido la utilización de regímenes quimioterapéuticos con antraciclinas menos cardiotoxicas que la doxorubicina, como la epidoxorubicina (EBVD, EVE),^{5,7} o esquemas que no incluyen ni las primeras ni antracenedionas (VBM, MVP).^{8,9}

El *Gruppo Italiano per lo Studio dei Linfoma* (GISL) ha adquirido más de 15 años de experiencia con el régimen VBM combinado con radioterapia en los estadios tempranos del LH, desde que llevó exitosamente a cabo dos estudios multicéntricos no aleatorizados: el MH-1,¹⁰ desde enero de 1988 a diciembre de 1995, y el MH-1b,¹¹ entre enero de 1996 y diciembre de 2001. Sin embargo, debido a una completa falta de acuerdo entre los miembros del GISL respecto de la política terapéutica a implementar luego de diciembre de 2001, muchos pacientes fueron tratados de acuerdo con el protocolo MH-1b y agrupados conjuntamente en esta actualización.

Pacientes y métodos

Todos los pacientes no tratados tenían diagnóstico de LH probado mediante biopsia, con tipos histológicos diferentes de la esclerosis nodular con depleción linfocitaria o depleción linfocitaria propiamente dicha. Todos habían sido estadificados clínicamente como IA o IIA según los criterios del *Cotswolds Meeting*,¹² no tenían más de tres sitios afectados, una tasa de eritrosedimentación inferior a 40 mm en la primera hora y no presentaban masas palpables. En virtud de la intensificación determinada para dos de las tres drogas del régimen VBM, la inclusión en el ensayo MH-1b se restringió a individuos menores de 65 años y el límite inferior del estado general se fijó en 50 puntos de la escala de Karnofsky. Esta restricción fue anulada para los pacientes tratados luego de diciembre de 2001, debido a la baja toxicidad registrada en el estudio MH-1b. Los pacientes con compromiso infradiafrágico no fueron excluidos.

La estadificación fue clínica y constó –además de los estudios de rutina– de ecografías abdominales, tomografías computarizadas de tórax y abdomen y una punción biopsia unilateral de la médula ósea. No se realizaron linfografiografías. Los datos clínicos principales de ambos estudios se presentan en la tabla 1. Todos los procedimientos de estadificación llevados a cabo durante la evaluación inicial se repitieron luego del tratamiento, con excep-

ción de la biopsia de médula ósea. La respuesta clínica fue analizada y clasificada en remisión completa (RC), remisión parcial (RP), sin respuesta (SR) y enfermedad progresiva (EP), según lo recomendado por el *Cotswolds Meeting*.¹²

Ciento dos pacientes fueron incluidos en el estudio MH-1.¹⁰ Se excluyeron, por violación de protocolo, 3 pacientes mal diagnosticados en el estadio IIIA de la enfermedad; 2 con masas mediastinales; 3 con tipos histológicos diferentes de los requeridos, y 1 que previamente había recibido tratamiento. De los 87 pacientes de hasta 65 años, 43 recibieron radioterapia previa al VBM, 41 se sometieron a la secuencia inversa y tres fueron tratados con 3 ciclos de quimioterapia antes de la irradiación y otros 3 ciclos posteriores a ésta. La mediana de seguimiento alcanza hasta el momento 11 meses (intervalo 15-189). Los resultados preliminares de los primeros 50 pacientes evaluables fueron comunicados en 1996,¹⁰ cuando la mediana del seguimiento era de hasta 38 meses.

Para el final de 2001, 57 pacientes habían ingresado al estudio MH-1b.¹¹ Otros 10 individuos de hasta 65 años recibieron posteriormente este régimen, de manera tal que un total de 67 pacientes pueden ahora ser evaluados en relación con la respuesta clínica y la toxicidad y fueron incluidos en esta actualización, luego de una mediana de seguimiento de 55 meses (intervalo: 8-88). Además de estos 67 pacientes, otros 15 –mayores de 65 años– fueron sometidos al mismo tratamiento que el especificado en el protocolo MH-1b.

Quimioterapia

El régimen basado en VBM se combinó con la radioterapia en los dos protocolos. En el estudio MH-1 se empleó el esquema VBM original asociado con RCE, pero los médicos podían escoger la secuencia de quimioterapia y radioterapia para cada paciente. En el MH-1b se utilizó una variante del VBM al incrementar las dosis de vinblastina y metotrexato y reducir la de bleomicina y –en todos los casos– seguida de radioterapia limitada a los campos afectados. Tanto el esquema VBM original como el modificado (VbMp) se presentan en la tabla 2.

Se calculó la intensidad de dosis para cada droga y para el régimen completo de acuerdo con los criterios comunicados por Hryniuk¹³ y los ejemplos publicados por DeVita y col.¹⁴ De acuerdo con estos cálculos, la intensificación de dosis determinada en el esquema VbMp, en relación con el VBM, fue de 1.22 para la vinblastina, 1.25 para el metotrexato y 0.74 para la bleomicina, con una intensidad de dosis promedio para el régimen completo de 1.07 (pacientes < 65 años).

Radioterapia

La terapia radiante se administró mediante equipos de megavoltaje en diferentes divisiones radioterapéuticas, pero con enfoques distintos en los dos estudios. En el MH-1, el tratamiento consistió en la irradiación linfode subtotal incluidos los campos del manto y pedículo paraaórtico-esplénico en el caso de presentación supradiaphragmática e irradiación de campo Y-invertida completa (incluido el bazo) en la enfermedad infradiaphragmática. En el estudio MH-1b solamente se irradiaron los campos afectados. En los dos casos de presentación infradiaphragmática observados en el MH-1b, el bazo no estuvo afectado, por lo que no se lo irradió. Los límites de los campos de irradiación fueron prefijados a 5 cm de las áreas que clínicamente se consideraron afectadas. La irradiación mediastinal también incluyó los hilios con márgenes externos de 1-2 cm sobre el tejido pulmonar sano. En ambos estudios, las dosis recomendadas fueron de 36-40 Gy, aunque hubo diferencias inevitables respecto de la fuente, energía, fracción de dosis, dosis total y áreas de los campos entre las distintas instituciones.

Evaluación de la toxicidad

La toxicidad fue medida de acuerdo con los criterios del *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG).¹⁵ La prueba básica para evaluar y controlar la toxicidad pulmonar potencial de la bleomicina y la radioterapia fue la radiografía simple de

Tabla 3. Tasas de respuesta y recaída luego de las distintas combinaciones terapéuticas.

	Pacientes (n)	RC (%)	RP	SR	EP	Recaída N (%)	Mediana del seguimiento (meses)
VBM + RCE (edad ≤ 65 años)	87	84 (96%)	2	0	1	10 (12%)	111
VbMp + RSA (edad ≤ 65 años)	67	61 (91%)	2	2	2	6 (9%)	55
VbMp +RSA (edad > 65 años)	15	12 (80%)	1	1	1	0 (0%)	49

Tabla 4. Intensidades de dosis (promedios y desvíos estándar) de cada droga y de los regímenes completos realmente administrados (VBM y VbMp), normalizados a la dosis y posología del VBM original.

Drogas	MH-1 VBM + RCE ≤ 65 años (87 pts)	MH-1b VbMp + RSA ≤ 65 años (67 pts)	MH-1b VbMp + RSA > 65 años (15 pts)
VBL	0.80 ± 0.22	1.23 ± 0.19	0.93 ± 0.22
Bleo	0.82 ± 0.20	0.77 ± 0.11	0.72 ± 0.18
MTX	0.86 ± 0.17	1.26 ± 0.14	0.96 ± 0.19
Régimen cto.	0.82 ± 0.17	1.08 ± 0.13	0.87 ± 0.20

VBL, vinblastina; Bleo, bleomicina; MTX, metotrexato).

tórax. En este sentido, se tomaron como grados progresivos de toxicidad, cuando se asociaron a los síntomas correspondientes: 1) un fino infiltrado reticular en la base de los pulmones; 2) infiltrado intersticial alveolar bibasal; 3) compromiso progresivo del lóbulo inferior y 4) consolidación lobular. Las pruebas de función pulmonar y la determinación de la difusión del monóxido de carbono se llevaron a cabo solamente a demanda, cuando los síntomas respiratorios (principalmente tos o disnea) no se correlacionaron con lesiones irrefutables en las radiografías simples de tórax.

Estadística

Los grados de toxicidad fueron determinados estadísticamente como categorías de observaciones ordenadas según magnitudes crecientes y analizadas mediante la prueba de la U de Mann-Whitney.¹⁶ La supervivencia global (SG) se calculó a partir de la fecha del diagnóstico hasta la de la última observación o el óbito. La supervivencia libre de enfermedad (SLE) se midió desde el comienzo del tratamiento hasta la presentación de uno de los siguientes sucesos: progresión de la enfermedad durante el curso del tratamiento, la remisión incompleta al final de éste, recaída o muerte debida a la enfermedad.¹⁷ Las respuestas parcial (RP) y nula (SR) fueron consideradas como sucesos ya que a menudo ocultan un componente tumoral resistente o refractario¹⁸ y en realidad comparten la mayoría de los requerimientos terapéuticos¹⁹ de las recaídas tempranas, las que actualmente se consideran eventos incuestionables para los propósitos estadísticos. Las curvas se calcularon de acuerdo con el método de Kaplan y Meier²⁰ y no se excluyeron las muertes debidas a causas distintas del linfoma de Hodgkin.

Resultados

La tabla 3 muestra que la eficacia de la combinación VbMp + RSA fue levemente inferior, aunque las diferencias no fueron estadísticamente significativas, que el esquema original VBM + RCE. Esto es verdadero en relación con el porcentaje de remisiones completas y recaídas, especialmente si estas últimas se asocian con los seguimientos diferentes de las dos series. La combinación VbMp + RSA pareció inducir una tasa de remisión más baja en los pacientes ancianos comparados con los más jóvenes, aunque las remisiones obtenidas parecen ser sorprendentemente estables a lo largo del tiempo.

La figura 1 muestra que la supervivencia global de los pacientes tratados con VBM + RCE y VbMp + RSA no fue estadísticamente diferente, aun cuando la curva de supervivencia del último grupo de pacientes fue bastante menor. Ambas curvas resultaron, según lo esperado, superiores a la de los pacientes mayores, entre los que se incluyeron varias presentaciones con estadios avanzados y síntomas B. Las curvas de la supervivencia libre de enfermedad (figura 2) se disponen más cercanas que las de la supervivencia global, excepto la curva de los pacientes ancianos. La tabla 4 muestra los datos referidos al promedio de la intensidad de dosis real de cada droga administrada y de todo el régimen. Se obtuvieron la intensificación

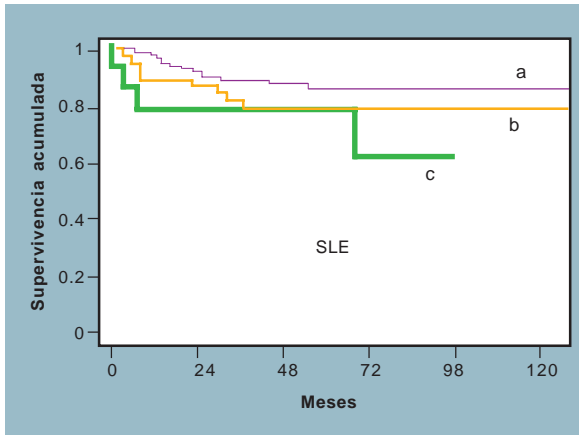


Figura 2. Supervivencia libre de enfermedad (SLE) de los 87 pacientes < 65 años tratados con VBM + RCE (curva a) y de los 82 tratados con VbMp + RSA 67 de estos pacientes (curva b) tenían edades comparables con el grupo de la curva a, mientras que los 15 restantes (curva c) eran mayores de 65 años.

Tabla 5. Toxicidad hematológica registrada durante la administración de VBM o VbMp.

	Grados OMS				
	0	1	2	3	4
Hb VBM + RCE (87 pts ≤ 65 a)	73	9	4	1	0
VbMp + RSA (67 pts ≤ 65 a)	59	7	1	0	0
VbMp + RSA (15 pts > 65 y)	10	2	2	1	0
Neu VBM + RCE (87 pts ≤ 65 a)	47	21	11	7	1
VbMp + RSA (67 pts ≤ 65 a)	44	10	11	2	0
VbMp + RSA (15 pts > 65 a)	3	5	3	1	3
Plt VBM + RCE (87 pts ≤ 65 a)	79	3	4	0	1
VbMp + RSA (67 pts ≤ 65 a)	63	1	2	0	0
VbMp + RSA (15 pts > 65 a)	9	3	2	1	0

Existieron diferencias significativas en los grados de neutropenia causados por VBM + RCE y VbMp + RSA y los observados con esta última combinación entre los pacientes ancianos y los más jóvenes (en ambos casos $p < 0.001$). Hb, hemoglobina; Neu, neutrófilos; Plt, plaquetas.

Tabla 6. Toxicidad pulmonar observada luego de la administración de VBM o VbMp.

	Grados OMS				
	0	1	2	3	4
a) VBM + RCE (87 pts ≤ 65)	78	4	3	3	0
b) VbMp + RSA (67 pts ≤ 65)	64	2	1	0	0
c) VbMp + RSA (15 pts > 65)	14	0	1	0	0

a vs. (b + c): $p = 0.019$

Tabla 7. Nueva versión propuesta para el refuerzo del régimen VBM original: el régimen CVbMp.

Droga	mg/m ²	vía	día	reciclo (día)
Ciclofosfamida	650	iv	1, 15	28
Vinblastina	6	iv	1, 15	28
Bleomicina	6*	iv	1, 15	28
	4#	iv	1, 15	28
Metotrexato	30	iv	1, 15	28
Prednisona	40	iv	1-3, 15-17	28

* sólo en ciclos 1 y 2 con estas dosis; # en ciclos 3-6 con estas dosis. Irradiación del campo afectado, a comenzar 25-30 días luego de CVbMp a una dosis de 30-40 Gy.

planeada para vinblastina y metotrexato y la disminución de la intensidad de bleomicina, las cuales fueron significativas. Esto también se demostró por la intensidad de dosis elevada de vinblastina, metotrexato y de todo el régimen VbMp que recibieron los pacientes ancianos, en comparación al esquema VBM original en los más jóvenes. Esta diferencia en la intensidad de dosis de los fármacos puede ser considerada un buen control cruzado de la toxicidad aguda registrada. La tabla 5 muestra la toxicidad hematológica, la cual es el principal determinante del tamaño de dosis e intervalos de administración de la droga. En los pacientes de hasta 65 años no hubo diferencias significati-

vas respecto del grado de anemia, neutropenia y trombocitopenia, mientras que la toxicidad fue manifiesta en los pacientes ancianos. De hecho, se registraron 3 muertes por sepsis en el grupo de 15 ancianos.

Como se muestra en la tabla 6, hubo menos toxicidad pulmonar en el grupo tratado con VbMp + RSA, tanto en jóvenes como ancianos, quizá como consecuencia de un intervalo mayor entre la quimioterapia y la radioterapia y el empleo de dosis acumulativas menores de bleomicina.

Discusión

La quimioterapia VBM fue diseñada por investigadores de la Universidad de Stanford⁸ como un régimen con toxicidad a largo plazo para evaluar la posibilidad de disminuir la extensión de la radioterapia combinada en los pacientes laparotomizados. Los resultados preliminares fueron prometedores y el *British National Lymphoma Investigation* evaluó el régimen VBM asociado a la RSA en dos estudios con pacientes estadiificados clínicamente.^{9,21} Las conclusiones de estos estudios fueron que VBM es un régimen efectivo en las fases tempranas del linfoma de Hodgkin, aunque, si bien la toxicidad registrada en el primer estudio había sido aceptable (principalmente pulmonar), la observada posteriormente (pulmonar y hematológica) fue considerada grave e intolerable.

El GISL evaluó la efectividad y toxicidad de la asociación entre VBM y la irradiación en dos pasos consecutivos. En un principio,¹⁰ el esquema original –no modificado– de VBM fue combinado con la RCE en pacientes estadiificados clínicamente para contrarrestar la inexactitud forzosa de la estadiificación del estadio clínico no quirúrgica. Este tratamiento demostró ser efectivo a pesar de un leve aumento de las toxicidades hematológica y pulmonar, especialmente cuando la irradiación precedió a la quimioterapia y no a la inversa. En el estudio posterior,¹¹ el GISL mantuvo la secuencia terapéutica que probó ser menos tóxica –radioterapia luego de quimioterapia– e instrumentó las siguientes modificaciones: reducción de la dosis de bleomicina luego del segundo ciclo, disminución de los campos irradiados (RSA) y leve aumento del intervalo entre la quimioterapia y la radioterapia con el fin de minimizar la toxicidad pulmonar e incrementar la intensidad de dosis de vinblastina y metotrexato para contrarrestar la disminución de la bleomicina y la radioterapia.

Disminuyeron las toxicidades hematológica y pulmonar y los resultados clínicos no fueron estadísticamente diferentes de los obtenidos en el estudio precedente. Esto, en el contexto general, fue un resultado de suma importancia, ya que en los estudios simultáneos realizados en Stanford²² y Gran Bretaña,⁹ los cuales interpusieron la radioterapia entre dos cursos de VBM (“sandwich”), mostraron la persistencia de una marcada toxicidad pulmonar, lo cual impidió a los médicos la utilización rutinaria de este tratamiento en la práctica clínica. Sin embargo, paralelamente al control adecuado de la toxicidad pulmonar, en el segundo estudio del GISL se observó una tasa de remisión levemente inferior y una tasa de recaídas ligeramente elevada (aunque las diferencias fueron estadísticamente no significativas), las cuales fueron adjudicadas a un aumento insuficiente de la intensidad de dosis promedio del régimen completo y a la inexactitud de la estadiificación clínica. Estos resultados son manifiestos incluso en la actualidad, luego de 2 años más de seguimiento y tras haber incluido otros 17 pacientes respecto del último análisis, con lo que el GISL ha comenzado a mejorar la efectividad del VBM al mismo tiempo que se mantiene el control adecuado de la toxicidad pulmonar y se restringe la irradiación a los sitios afectados, solamente sobre la base de una estadiificación inicial exclusivamente clínica. Se decidió mejorar el potencial citodestructor e implementar un estudio piloto que evaluará los resultados y efectos colaterales de una versión ulterior modificada del régimen VBM. Las modificaciones consistieron en el agregado de ciclofosfamida y el refuerzo de la actividad antitumoral del régimen completo, además de poder escoger un esquema de administración bisemanal de las cuatro drogas con el fin de distribuir mejor los intervalos entre las infusiones, en virtud del agregado de ciclofosfamida. Las dosis de los fármacos

y los tiempos de administración del nuevo esquema se muestran en la tabla 7. Los primeros seis pacientes tratados con este régimen obtuvieron la remisión completa sin presentar toxicidad hematológica o pulmonar, aunque se pretende que el estudio piloto se complete luego de tratar 20 pacientes sucesivos. Se espera que el nuevo régimen se pueda asociar de manera segura a la irradiación del mediastino, al no haber antracilinas y medidas que permitan disminuir los efectos colaterales pulmonares, que sea tan efectivo y posiblemente menos cardiotoxico que el régimen ABVB y reemplazar a éste cuando se lo utilice asociado a la radioterapia en pacientes en etapas tempranas (o "intermedias") desfavorables de la enfermedad de Hodgkin.

En relación con los ancianos, la asociación terapéutica entre el VBM y la irradiación ya había mostrado ser efectiva en el estudio de Zinzani y col.³³ Estos investigadores trataron 19 pacientes con una edad promedio de 68 años (intervalo: 60-75), muchos de los cuales estaban en fases avanzadas de la enfermedad, y se registraron 15 respuestas completas y 3 parciales.

Solamente en un paciente no se observó respuesta. La toxicidad fue insignificante. Cinco pacientes murieron por la enfermedad, pero en el contexto general los resultados fueron considerados como aceptables en el subgrupo de pacientes ancianos. Nuestros resultados con VbMp + RSA en 15 individuos mayores (media: 74 años; intervalo: 68-77) en todos los estadios de la enfermedad son congruentes con los de Zinzani y col. Básicamente, no se observó toxicidad y solamente preocuparon 3 muertes debidas a infecciones graves. Por este motivo, el GISL decidió que los pacientes ancianos deben ser excluidos de aquí en más de los estudios de intensificación de esta combinación terapéutica.

Los autores no manifiestan "conflictos de interés".



Más información en www.siicsalud.com bibliografía completa, especialidades médicas relacionadas con el artículo, otros trabajos del autor, y artículo completo en inglés (*full text*).

Utilidad de la tomografía computarizada helicoidal en el diagnóstico temprano del cáncer de pulmón

Advantage of helicoid computerized tomography in early diagnosis of lung cancer



Artículo breve escrito por el autor para la edición en papel. El artículo amplio se publica en SIIC En Internet: www.siicsalud.com/des/des048/06425012.htm

Clínica Universitaria, Universidad de Navarra, Pamplona, España



Gorka Bastarrika Alemañ, Columnista Experto de SIIC
Servicio de Radiología, Clínica Universitaria, Universidad de Navarra.
Pamplona, España

Página del autor: www.siicsalud.com/dato/dat048/06425012a.htm

Abstract

Lung cancer is the most lethal malignant neoplasm worldwide. Screening programs using sputum cytology and chest radiography that have been carried out along these past decades have failed to demonstrate any reduction of the mortality rate due to lung cancer. Nowadays, advances in new forms of technology (low-dose CT) have resuscitated the expectant interest in screening programs. This technique has been shown to have a higher sensitivity for small pulmonary nodules, which is the most common presentation of early lung cancer. Preliminary results of early lung cancer detection programs based on low-dose CT are promising: a high proportion of early non-symptomatic, resectable cancers has been demonstrated in asymptomatic smokers. Nevertheless, well-designed, collaborative studies are needed before obtaining definitive conclusions and making general recommendations to screen individuals at high risk.

Key words: cancer screening, computed tomography (CT), lung neoplasms, diagnosis

Epidemiología

A comienzos de este nuevo milenio, el cáncer de pulmón es el cáncer más frecuente en todo el mundo. Constituye el 12.3% de todos los casos nuevos de cáncer al año.^{1,2} Se estima que en

Resumen

El cáncer de pulmón es la neoplasia con mayor índice de mortalidad en todo el mundo. Los programas de detección temprana de cáncer de pulmón que se realizaron en la década del '70 empleando radiografía simple de tórax y citología de esputo no demostraron una reducción significativa de la mortalidad específica por esta enfermedad. Los avances tecnológicos (tomografía computarizada helicoidal de baja dosis de radiación) han hecho resurgir el interés por los programas de detección sistemática y los resultados obtenidos hasta la fecha son esperanzadores: en fumadores asintomáticos esta técnica permite detectar una proporción alta de tumores resecables en estadio temprano. Sin embargo, es necesario que se desarrollen programas bien diseñados, basados en la colaboración multidisciplinaria, antes de recomendar el cribado del cáncer de pulmón mediante tomografía computarizada torácica de baja dosis de radiación a la población general.

Palabras clave: cribado, cáncer de pulmón, tomografía computarizada (TC), detección temprana

2005 en EE.UU. aparecerán 172 570 casos nuevos de cáncer de pulmón (93 010 en varones y 79 560 en mujeres).³ En Europa se diagnostican alrededor de 400 000 casos nuevos al año.⁴ En el año 2000, en Europa, se dieron 375 000 casos de cáncer de pulmón (303 000 en varones y 72 000 en mujeres).⁵

Dada la alta letalidad del cáncer de pulmón, las cifras de mortalidad se acercan a las de incidencia. Esta enfermedad provoca el mayor número de muertes por cáncer en adultos; en muchos países desarrollados es la segunda causa de fallecimiento, por detrás de las enfermedades cardiovasculares.³ Se calcula que en el año 2000 fallecieron más de 1.3 millones de personas en todo el mundo por cáncer de pulmón.⁶ Se estima que en 2005 en EE.UU. fallecerán 163 510 personas por esta

Recepción: 3/1/2006 - Aprobación: 28/4/2006

Participaron en la investigación: D. Cano, I. Vivas, I. González, Servicio de Radiología; M. D. Lozano, Departamento de Anatomía Patológica; J. J. Zulueta, Servicio de Neumología, Clínica Universitaria, Facultad de Medicina, Universidad de Navarra, Pamplona, España.

Enviar correspondencia a: Gorka Bastarrika Alemañ, Servicio de Radiología, Clínica Universitaria, Univ. de Navarra, 31008, Pamplona, España.

Agradecimiento: A los profesionales que trabajan en el programa de detección temprana de cáncer de pulmón de la Universidad de Navarra.

enfermedad (90 490 varones y 73 020 mujeres) constituyendo la primera causa de muerte por cáncer, tanto en varones como en mujeres.³ El número de muertes por cáncer de pulmón en 2000 en Europa fue de 347 000 (280 000 varones y 67 000 mujeres),⁵ lo que representa la primera causa de muerte por cáncer en varones y la tercera en mujeres.

El factor de riesgo más importante para contraer cáncer de pulmón es el tabaquismo. Otros factores de riesgo son la exposición a amianto (particularmente en sujetos fumadores),⁷ determinados gases y metales como el radón⁸ y el níquel,⁹ sustancias industriales (arsénico),¹⁰ radiación,¹¹ contaminación del aire atmosférico (hidrocarburos aromáticos policíclicos), contaminación de ambientes interiores (humo de tabaco, materiales de construcción, productos domésticos, etc.).¹ Factores de riesgo menos conocidos son la dieta y la nutrición¹ y la contribución de factores genéticos (agregación familiar).¹² En el caso de algunos agentes como el amianto, el arsénico y el radón, la combinación de los factores multiplica (sinergismo) el riesgo de cáncer de pulmón.¹³⁻¹⁵

Manifestaciones clínicas y pronóstico de la enfermedad

Actualmente, la gran mayoría de los casos de cáncer de pulmón se diagnostican en fases muy avanzadas de la enfermedad y sólo el 25% de los pacientes son candidatos a un tratamiento con intención curativa en el momento del diagnóstico. Únicamente un 14% de los pacientes con cáncer de pulmón se diagnostica en estadio I (asintomático) y más de dos tercios de los pacientes presenta afectación ganglionar o metástasis a distancia en el momento del diagnóstico.¹⁶

El cáncer de pulmón puede causar signos y síntomas por crecimiento local del tumor (crecimiento central o periférico), extensión intratorácica (tumor de Pancoast, síndrome de vena cava superior, disfagia, etc.), diseminación metastásica (cerebro, hígado, hueso, glándula suprarrenal) o síndromes paraneoplásicos (manifestaciones clínicas generales como anorexia, caquexia, pérdida de peso y fiebre o signos y síntomas en el contexto de síndromes específicos).^{17,18} La presencia de manifestaciones clínicas indica enfermedad avanzada e implica un pronóstico desfavorable.

A pesar de los avances terapéuticos, la supervivencia global en el cáncer de pulmón continúa siendo escasa. El pronóstico de los pacientes con carcinoma de pulmón no microcítico es mejor en estadios tempranos y empeora en estadios avanzados de la enfermedad, con una supervivencia global del 10% al 15% a los 5 años.⁵ El carcinoma microcítico se caracteriza por crecimiento rápido y diseminación a distancia, incluso en estadios evolutivos tempranos de la enfermedad. El pronóstico también es mejor en estadios tempranos pero la supervivencia media es inferior al 5% a los 5 años.^{19,20} Los factores pronósticos más importantes dependen de aspectos clínicos (estado general del paciente, pérdida de peso, edad, sexo, datos analíticos), tumorales (histología, extensión de la enfermedad, parámetros biológicos) y terapéuticos.²¹

Programas iniciales de detección temprana

En las tres últimas décadas del siglo XX se realizaron varios proyectos dirigidos a evaluar la efectividad de la combinación de distintas pruebas para el tamizaje del cáncer de pulmón. En los años '50 y '60, diversos estudios no aleatorizados²²⁻²⁵ analizaron la combinación de radiografías simples de tórax y citología de esputo en distintos intervalos de tiempo, sin resultados satisfactorios. Posteriormente, tras la optimización de ambas técnicas diagnósticas, el Instituto Nacional del Cáncer estadounidense –National Cancer Institute (NCI)– subvencionó tres importantes estudios aleatorizados en los que se incluyeron 31 360 individuos: el estudio del centro Memorial Sloan-Kettering,²⁶ el estudio de la Universidad Johns Hopkins²⁷ y el estudio de la Clínica Mayo.²⁸ A su vez, en Checoslovaquia²⁹ y en la ex República Democrática Alemana^{30,31} se realizaron otros estudios importantes. Las conclusiones de todos estos estudios fueron similares: aunque se detectaron tumores en estadios tempranos y se llegó a observar mayor supervivencia en los individuos sujetos a cribado que en los del grupo control, el cribado por cáncer de pulmón mediante radiografía simple de tórax y citología de esputo no demostró un descenso significativo de la mortalidad relacionada con esta enfermedad. Desde entonces, la Socie-

dad Americana del Cáncer (*American Cancer Society [ACS]*),³² el Colegio Americano de Radiología (*American College of Radiology [ACR]*)³³ y el NCI³⁴ no recomiendan el cribado del cáncer de pulmón en la población general. Análisis posteriores de estos resultados demostraron que debido a diversos errores cometidos en el diseño de estos estudios es posible que los resultados observados no puedan ser utilizados para concluir que el cribado del cáncer de pulmón mediante radiografía simple de tórax, por citología de esputo o por ambos métodos no reduce la mortalidad específica por esta enfermedad.^{35,36}

Programas actuales de detección temprana

La aparición de la tomografía computarizada (TC) helicoidal obliga a replantear la realidad actual de la detección temprana del cáncer de pulmón. La TC torácica de baja dosis de radiación (*low-dose CT [LDCT]*) puede detectar carcinomas de pulmón de menor tamaño, potencialmente más curables, que la radiografía simple de tórax.³⁷ Son varios los programas de detección temprana del cáncer de pulmón por TC helicoidal de baja dosis de radiación que se llevaron a cabo a lo largo de la última década.³⁸⁻⁴³ Estos programas se basan en la detección y seguimiento de nódulos pulmonares no calcificados, considerando como potencialmente malignos los nódulos no calcificados de al menos 10 mm de diámetro o los nódulos que han sufrido crecimiento en controles sucesivos. Según la experiencia y disponibilidad de recursos de cada centro, en los distintos protocolos los nódulos pulmonares se caracterizan mediante técnicas no invasivas (estudios seriados de TC,⁴⁴ tomografía por emisión de positrones [(PET-FDG)]^{43,45} o invasivas (punción aspiración con aguja fina, toracoscopia).³⁸⁻⁴³ Los resultados de prevalencia de estos programas indican que: a) el número de tumores detectados por TC es mayor que el número detectado mediante radiografía simple de tórax; b) en poblaciones con riesgo de cáncer de pulmón la prevalencia de esta enfermedad es alta (0.43%-2.7%); c) la proporción de tumores en estadio I es variable (63%-93%); d) el seguimiento del algoritmo de actuación propuesto por los distintos grupos de trabajo permite mantener en un mínimo el número de procedimientos invasivos realizados sobre lesiones histológicamente benignas (4%-21%).

En los estudios de incidencia la proporción de tumores que se detecta es muy inferior a la observada en los estudios de prevalencia (0.4%-1.6%), el porcentaje de tumores en estadio I es variable (63.6%-88%) y la proporción de procedimientos invasivos realizados sobre lesiones histológicamente benignas, al igual que en los estudios de prevalencia, es baja (20%). En los estudios de incidencia las exploraciones complementarias se realizan sobre nódulos pulmonares de nueva aparición o sobre nódulos que, una vez detectados en el estudio basal, han sufrido crecimiento.⁴⁶⁻⁴⁹

Además de los estudios prospectivos (observacionales) descritos, se propugnan los estudios aleatorizados, estudios en los que se compara la mortalidad en una población sobre la que se realizan procedimientos para detectar cáncer de pulmón en estadio temprano (grupo de cribado) con respecto a la mortalidad en un grupo control. Clásicamente, los estudios aleatorizados se han considerado imprescindibles antes de realizar recomendaciones generales acerca de la implantación de programas de cribado,^{50,51} aunque se demostró que este tipo de estudios también tiene sus limitaciones^{52,53} y, de hecho, algunos autores subrayan que es posible llegar a conclusiones similares mediante estudios prospectivos bien diseñados. Existen dos grandes estudios aleatorizados de cribado de cáncer de pulmón: el *National Lung Screening Trial (NLST)*, promovido por el NCI, y el estudio europeo.⁵⁴ No se obtendrán resultados definitivos hasta su conclusión, que se estima en torno del año 2009.^{55,56}

Programa de detección temprana

Desde el año 2000 la Universidad de Navarra (UN) participa en un grupo multicéntrico internacional denominado I-ELCAP (*International Early Lung Cancer Action Project*), constituido a partir del proyecto inicial ELCAP.³⁸ Uno de los objetivos principales de este grupo de trabajo es conocer la actualidad clínica y los avances en investigación de la detección temprana de cáncer de pulmón y desarrollar programas centralizados en distintos países, con protocolos similares, como paso previo a reco-

Tabla 1. Criterios de inclusión del programa de detección temprana del cáncer de pulmón de la UN.⁴³

- Sujetos asintomáticos.
- Edad: 40 años o más.
- Antecedentes de tabaquismo: mínimo 10 paquetes/año (número de paquetes de cigarrillos fumados al día multiplicado por número de años de hábito tabáquico).
- Sin antecedentes de cáncer en los últimos 5 años (excepto carcinoma basocelular y carcinoma de cérvix *in situ* adecuadamente tratado - conización). El carcinoma de mama y el melanoma quedan excluidos de por vida.
- Capacidad de soportar una apnea de 20-25 segundos (tiempo de duración de un estudio de TC torácico de baja dosis de radiación).
- Capacidad de sobrellevar cualquier otra actitud médica necesaria (intervención quirúrgica, etc.).

mendar la necesidad de implantar programas oficiales de detección temprana de cáncer de pulmón de forma generalizada.⁵⁷

En un período aproximado de cuatro años, en el programa de detección temprana de cáncer de pulmón de la UN se incluyeron 911 fumadores asintomáticos:⁵⁸ 674 (74%) varones y 237 (26%) mujeres. Los criterios de inclusión se describen en la tabla 1. La edad media de los sujetos estudiados fue de 54.7 años (desviación típica 8.6) y el consumo medio de tabaco de 42.55 paquetes/año.

El protocolo de estudio ya fue descrito con anterioridad.⁴³ Brevemente, el estudio basal de TC de baja dosis de radiación fue considerado negativo en los casos en que no se identificaron nódulos pulmonares no calcificados o se observaron más de seis nódulos pulmonares no calcificados, siendo el mayor de ellos menor de 5 mm. El estudio fue considerado positivo en los casos en que se identificaron entre uno y seis nódulos pulmonares no calcificados, o cuando se detectaron más de seis nódulos no calcificados y el mayor medía al menos 5 mm de diámetro. A los sujetos con un estudio basal negativo se les recomendó repetir el estudio de TC en un año, con el fin de detectar nódulos pulmonares de nueva aparición. En los sujetos con un resultado positivo, la pauta necesaria de seguimiento y/o caracterización de los nódulos pulmonares no calcificados se determinó en función del nódulo pulmonar de mayor diámetro: a) estudio de control mediante TC a los tres meses para determinar persistencia y/o crecimiento de los nódulos pulmonares no calcificados en los nódulos de un tamaño comprendido entre 5 y 10 mm, en los nódulos de al menos de 10 mm con características radiológicas de benignidad y en los nódulos PET-FDG negativos; b) estudio complementario por PET-FDG en el resto de los nódulos pulmonares no calcificados de al menos 10 mm de diámetro, en los nódulos con características radiológicas de malignidad y en los que se observara crecimiento; c) biopsia en los nódulos PET-FDG positivos y en los que se detectara crecimiento en los controles sucesivos por TC tras un resultado inicial de PET-FDG negativo.

En el estudio basal se detectó al menos un nódulo pulmonar no calcificado en 291 sujetos (31.9%) (estudio basal positivo).⁵⁸ Se identificó un total de 973 nódulos pulmonares: 434 (44.6%) nódulos calcificados, compatibles con granulomas, y 539 (55.4%) nódulos pulmonares no calcificados. De estos 539 nódulos

pulmonares no calcificados, 369 (68.5%) nódulos presentaron un tamaño inferior o igual a 5 mm; 136 (25.2%) nódulos, tamaño mayor de 5 mm y menor de 10 mm, y 34 (6.3%) nódulos, tamaño de al menos 10 mm. El 3.6% de los participantes presentó al menos un nódulo mayor o igual a 10 mm.

Se realizaron 24 estudios de PET-FDG en 23 sujetos (total de 25 nódulos pulmonares). Once nódulos fueron positivos por PET-FDG, de los cuales nueve resultaron histológicamente malignos, uno benigno y otro indeterminado. Catorce nódulos fueron negativos por PET-FDG, de los cuales cuatro resultaron malignos (adenocarcinoma) tras confirmarse crecimiento en los controles evolutivos. En la población estudiada en el programa de detección temprana de cáncer de pulmón de la UN se detectó una prevalencia de cáncer de pulmón de 1.32% (12/911; once no microcíticos y uno microcítico) e incidencia de 0.47% (dos tumores no microcíticos entre los 424 sujetos en los que se realizó TC anual).⁵⁸

Al tratarse de un estudio de una población muy concreta y con un tamaño de muestra pequeño no es posible obtener conclusiones definitivas acerca de este estudio aislado. Sin embargo, los resultados obtenidos son muy similares a los descritos por otros grupos de trabajo.³⁸⁻⁴² Considerando todos los tumores, el 92.8% de los cánceres de pulmón diagnosticados en el programa de detección temprana de cáncer de pulmón de la UN se detectaron en estadio I.

Conclusión

La historia natural del cáncer de pulmón apoya la posibilidad de desarrollar programas de detección temprana de esta enfermedad. Los resultados de los actuales programas de cribado del cáncer de pulmón por TC helicoidal de baja dosis de radiación son muy esperanzadores. Se demostró que mediante esta técnica se pueden detectar tumores en estadios tempranos, potencialmente resecables, manteniendo en un mínimo el número de procedimientos invasivos realizados sobre lesiones histológicamente benignas. No obstante, se deberá esperar a los resultados de los distintos programas que acaban de comenzar (aleatorizados y no aleatorizados) antes de poder realizar recomendaciones acerca del empleo de la TC helicoidal de baja dosis de radiación como herramienta de cribado en los programas de detección temprana del cáncer de pulmón para la población general.

Los autores no manifiestan "conflictos de intereses".



Más información en www.siicsalud.com bibliografía, especialidades médicas relacionadas con el artículo, otros trabajos del autor.

Deseo recibir Salud(i)Ciencia

Autorizo a que se debite de mi tarjeta de crédito el importe de \$96, correspondiente al precio y gastos de envío de 8 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"/>		
Provincia/estado	CP	País	Aclaración de Firma
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	

• Tel.: [54 11] 4342-4901 • Fax: [54 11] 4331-3305 • e-mail: saludicienciat@siicinfo.com • Dirección postal: SIIC, Casilla de Correo 2568, C1000WAZ Correo Central, Bs. As., Argentina.

Actualización sobre tumores fibrosos solitarios de pleura

Solitary fibrous tumor of the pleura: an update



Artículo breve escrito por el autor para la edición en papel. El artículo amplio se publica en SIIC. En Internet: www.siic.com/des/des047/06224012.htm

Hospital de la Ribera, Alzira, España



José M. Galbis Caravajal, Columnista Experto de SIIC
Médico Consultor de Cirugía Torácica, Hospital de la Ribera,
Alzira, España
Página del autor: www.siic.com/dato/dat047/06224012a.htm

Resumen

Los tumores fibrosos solitarios de pleura son tumores de origen conectivo derivados del tejido submesotelial pleural. Aunque la mayoría son benignos, las formas malignas también han sido descritas. Estos tumores no parecen asociarse con la exposición al asbesto. Su frecuencia de presentación es semejante para hombres y mujeres, con un pico de incidencia sobre la quinta y octava décadas. Casi todos son asintomáticos y se descubren al realizar una radiografía de tórax rutinaria. Los tumores de mayor tamaño son los que presentan síntomas de disnea, tos y dolor torácico. Un pequeño porcentaje de casos se asocia con diversos síndromes sistémicos. Suelen presentar crecimiento intratorácico, son pediculados y derivan de la pleura visceral. Microscópicamente aparecen como lobulados y bien circunscritos. Muestran un bajo índice mitótico, no invaden estructuras vecinas y rara vez muestran atipias, en contraposición a los mesoteliomas malignos. Histológicamente se caracterizan por haces de fibroblastos y tejido conectivo en diferentes proporciones. Las formas benignas muestran positividad para el CD34 y la vimentina y son negativos para las citoqueratinas. El tratamiento es la resección quirúrgica completa (toracotomía versus toracoscopia). Algunas lesiones precisan resecciones anatómicas al ser de localización parenquimatosa. Las recurrencias son raras pero debe realizarse un seguimiento adecuado en estos pacientes. El papel de la terapia adyuvante no ha sido definido.

Palabras clave: tumor fibroso pleural localizado, pleura, mesotelioma

Introducción

Los tumores fibrosos pleurales (TFP) son lesiones infrecuentes. La mayoría derivan de la pleura y sólo el 7.5% son intraparenquimatosos. Generalmente son asintomáticos, con un crecimiento intratorácico lento que provoca compresión de estructuras vecinas.

El diagnóstico de sospecha se realiza mediante estudio radiológico, confirmándose mediante estudio histológico de las muestras remitidas por punción aspiración con aguja fina (PAAF) o tras el análisis de la pieza quirúrgica.

La resección del tumor suele asociarse a una curación completa, con un bajo índice de recidiva si la exéresis es completa a escala microscópica.

Recuerdo histórico y nomenclatura

La primera descripción de un tumor primario de pleura fue realizada por Lieutaud en 1767. Sin embargo, no fue hasta 1870 cuando Wagner¹ realizó la primera descripción histológica de un tumor derivado del endotelio de los linfáticos pleurales.

En 1931, Klemperer² publicó la primera descripción de los tumores fibrosos de pleura, estableciendo una dicotomía entre difusos y localizados. Se asumió entonces que la forma difusa derivaba de las células mesoteliales, mientras que la forma

localizada procedía del submesotelio.

La forma difusa³ (mesotelioma maligno) representa el 75% al 90% de los casos, y es clara su relación con la exposición al asbesto. La forma localizada (TFP) representa el 17% de todas las lesiones benignas intratorácicas.⁴ Desde entonces, en la literatu-

ra se describieron poco más de 800 casos.⁵ Su histogénesis, origen de discusión (mesoteliales/fibroblastos submesoteliales), es el motivo por el que ha recibido múltiples denominaciones (tabla 1). En las dos últimas décadas su origen mesenquimal fue puesto de manifiesto mediante estudios inmunohistoquímicos, al comprobarse su negatividad para citoqueratinas y positividad para CD34.

Clinica

Son tumores con una distribución por igual entre ambos sexos, con un pico de incidencia entre la quinta y la octava décadas de la vida,⁶ aunque han sido descritos desde los 5 hasta los 87 años. La mayoría de los casos son asintomáticos.⁷ Los síntomas descritos en algunos pacientes son: tos, dolor torácico, disnea y derrame pleural. Rara vez se presentan con hemoptisis, fiebre o neumonitis.

Su presencia se ha asociado a una serie de síndromes paraneoplásicos⁸ como la osteoartropatía hipertrófica pulmonar, la existencia de dedos en palillo de tambor o hipoglucemias refractarias⁹ (tabla 2). La resección del tumor produce rápida desaparición de la hipoglucemia refractaria y de los síntomas derivados de la osteoartropatía hipertrófica, si existían previamente.

Anatomía patológica

Mientras que la mayor parte de los benignos se caracterizan por ser pedunculados y de pequeño tamaño, los malignos son tumores mayores de 10 cm y su crecimiento deriva de la pleura parietal, diafragmática o mediastínica.¹⁰

Se presentan como masas lobuladas con una fina cápsula cubierta por una red vascular.¹¹ Son frecuentes las adherencias firmes entre la pleura visceral y parietal y la superficie tumoral. La presencia de áreas necróticas y hemorrágicas es más frecuente en las degeneraciones malignas.

Citología: Los casos benignos muestran mayor grado de cohesión celular, sin actividad mitótica. En los casos de malignidad se visualizan figuras mitóticas junto a atipias nucleares. La necrosis puede aparecer en ambos casos.¹²

Histología: Se caracterizan por una proliferación de células alargadas en huso interrelacionadas con tejido conectivo (figura 1). Es frecuente la alternancia de zonas de hipocelularidad con otras de hiper celularidad. Los signos histológicos de malignidad (propuestos por England y col.¹³) aparecen en la tabla 3. El estudio inmunohistoquímico es de particular utilidad para

Tabla 1. Denominaciones recibidas por los tumores fibrosos pleurales en la literatura médica.

Mesotelioma local fibroso
Fibroma subpleural o pleural
Fibromixoma subpleural o pleural
Fibrosarcoma
Fibroma submesotelial
Fibroma subseroso
Mesotelioma localizado
Mesotelioma fibroso localizado
Mesotelioma solitario fibroso
Tumor localizado fibroso

Recepción: 28/10/2005 - Aprobación: 10/5/2006

Participó en la investigación: María Navarro Hervás, Especialista en Anatomía Patológica. Hospital de la Ribera, Alzira, Valencia, España.

Enviar correspondencia a: José M. Galbis Caravajal. Ayora 35 - 1ª - 1º. 46018, Valencia, España.

distinguir los TFP de otros tumores como los sarcomas o mesoteliomas, ya que todos ellos presentan un patrón histológico semejante. Los TFP son positivos para vimentina y negativos para queratina, además de ser positivos para CD34 en la mayoría de casos.^{14,15} Ocasionalmente, los TFP malignos pueden ser negativos para CD34 y en ellos es de gran utilidad el estudio de la expresión del protooncogén bcl-2 para confirmar el diagnóstico.

En la tabla 4 se exponen las características inmunohistoquímicas que permiten el diagnóstico diferencial con los tumores que puedan ofrecer dudas desde el punto de vista histológico.

Los TFP muestran una serie de alteraciones citogenéticas que sirven para ayudar a diferenciarlos de mesoteliomas y sarcomas, como las trisomías 8 o 21.¹⁶ Estas y otras alteraciones son más frecuentes en tumores de gran tamaño, lo que sugiere que los cambios genéticos intervienen en los factores de crecimiento tumoral. La presencia del gen p53 se ha relacionado con malignidad¹⁷ y la presencia de celularidad Ki67¹⁸ positiva es mayor en los TFP malignos frente a aquellos benignos (30% versus 1%).

Radiología

En la radiografía de tórax son visibles como masas bien circunscritas¹⁹ (figura 2), localizadas en áreas periféricas pulmonares, adyacentes a la pared del tórax, que pueden sufrir "desplazamientos"²⁰ de su posición en sucesivos controles.

La tomografía axial computarizada (TAC) muestra una masa de densidad homogénea (figura 3). La resonancia magnética demuestra la existencia de una masa pleural bien definida con variabilidad en la intensidad²¹ de las señales debido al componente fibroso y necrótico que pueda existir.

Dichas imágenes no permiten diferenciar la forma benigna de la maligna²² e incluso muchas veces es difícil distinguir los TFP de otros tumores del mediastino o pared torácica²³ sólo mediante iconografía. Aunque se trata de lesiones únicas, se ha descrito algún caso de masas sincrónicas²⁴ en el mismo hemitórax, ambas con diagnóstico de TFP. El uso de otras técnicas como la tomografía por emisión de positrones (PET) utilizando el marcador ¹⁸F-FDG ha sido poco estudiado en los tumores pleurales y utilizado para descartar malignidad, aunque complementado con biopsia de la lesión.²⁵

La realización de punción diagnóstica (PAAF) guiada por TAC es objeto de continuo debate, con defensores²⁶ y detractores^{4,27} y conclusiones que apuntan a una y otra actitud.

Diagnóstico

Como hemos comentado, son tumores por lo general asintomáticos, descubiertos en una radiografía de tórax. Dichos hallazgos permiten establecer un diagnóstico de sospecha, que puede ser corroborado con la realización de una PAAF guiada por TAC. Esta prueba es de ayuda en el diagnóstico de lesiones periféricas de fácil acceso a la punción, aunque no se realiza de forma sistemática por todos los autores.²⁸ Es recomendable la práctica de una broncoscopia²⁹ previa a la cirugía, que permita descartar lesiones endobronquiales existentes.

Clasificación y factores pronósticos

De Perrot⁵ publicó una clasificación de los TFP (tabla 5) en función de indicadores morfológicos e histológicos. Estos datos confirman los publicados por England y col.,¹³ que demostraron la recurrencia de la enfermedad en el 60% de los tumores sésiles histológicamente malignos, en el 19% de los pediculados histológicamente malignos y en el 2% de los benignos.

Aunque el tamaño superior a 10 cm se asocia a un mayor porcentaje de degeneración maligna,³⁰ los hallazgos histológicos de malignidad son el principal indicador de la mala evolución de la enfermedad.³¹

Tratamiento

El tratamiento de elección, tanto para las formas benignas como malignas, es la resección en bloque. Se recomienda un

Tabla 2. Síndromes paraneoplásicos relacionados con los TFP.

Signos clínicos	Incidencia (%)	Síndrome paraneoplásico	Causa
Osteoartropatía pulmonar hipertrófica	20	Pierre Marie Bamberg	Producción tumoral de ácido hialurónico
Dedos en palillo de tambor	10	-	Factor de crecimiento <i>hepatocyte</i>
Hipoglucemias refractarias	4	Doege Potter	Secreción factor II similar insulina

Tabla 3. Criterios histológicos de malignidad (Tomado de England y col.¹³).

- > 4 mitosis x 10 campos de gran aumento
- invasión vascular
- atipia nuclear
- marcado pleomorfismo celular
- presencia de necrosis

Tabla 4. Inmunohistoquímica de los TFP en comparación con otros tumores.

	Vimentina	Queratina	CEA	CD34	CD99	Bcl-2
TFP	+	-	-	+	+	+
Mesotelioma	-	+	+/-	-	-	-
Fibrosarcoma	+	-	-	-	-	+/-
Sarcoma sinovial	+	+/-	+/-	-	+/-	+
Histiocitoma fibroso	+	-	+/-	-	+/-	+/-

CEA: antígeno carcinoembrionario.

Tabla 5. Clasificación de los tumores fibrosos de pleura (tomado de Perrot⁵).

Estadio 0	Tumor pedunculado sin signos de malignidad
Estadio I	Tumor sésil sin signos de malignidad
Estadio II	Tumor pedunculado sin signos histológicos de malignidad
Estadio III	Tumor sésil con signos histológicos de malignidad
Estadio IV	Múltiples sincrónicos tumores metastásicos

Tabla 6. Índice de recurrencia del tumor según sus características.

Características del tumor	Possibilidad de recurrencia
Maligno sésil	63%
Maligno pediculado	14%
Benigno sésil	8%
Benigno pediculado	2%

margen de seguridad^{5,32} de 2 cm de tejido sano en la resección. Los tumores pedunculados pueden ser extirpados con seguridad con una resección en cuña del parénquima pulmonar adyacente.

Ello puede hacerse por toracotomía o empleando cirugía videotoroscópica (CVT).³³ Esta última es una técnica segura para resecar tumores pedunculados dependientes de la pleura visceral^{27,34} (figura 4), aunque se recomienda para tumores de un tamaño inferior a los 5 cm.²² Deben extremarse los cuidados al proceder a la extracción de la pieza quirúrgica por los puertos de la toracoscopia, ya que se describió algún caso de recurrencia en dichos lugares.³⁵

Ocasionalmente, la existencia de tumores sésiles, la presencia de importantes adherencias vascularizadas o la topografía intraparenquimatosa de las lesiones hacen necesaria la resección reglada³⁶ en forma de lobectomía o neumonectomía. La invasión de la pleura parietal hace precisa su resección e incluso la de la pared en contacto con el tumor si dicha pleura muestra signos de invasión.

Es conveniente la solicitud de informes patológicos intraoperatorios para descartar la existencia de márgenes afectados o de malignidad, los que precisarían una cirugía de mayor agresividad. En los casos de recurrencia de la lesión tras el tratamiento, nuevamente la cirugía se plantea como el tratamiento de elección.²² Ocasionalmente se ha utilizado quimioterapia y radioterapia adyuvante, aunque no hay datos que corroboren el beneficio de estos tratamientos^{4,37} ni en las formas de presentación más agresivas.

Otros tratamientos como la terapia fotodinámica o la braquiterapia, utilizadas en el mesotelioma maligno, se emplearon en

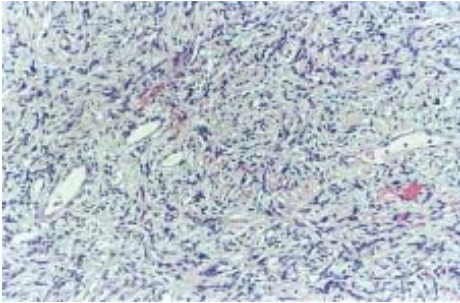


Figura 1. Hematoxilina-eosina. Células fusocelulares entremezcladas con un estroma colagenizado, sugestivo de tumor fibroso.



Figura 2. Radiografía posteroanterior de tórax donde se aprecia masa de contornos bien definidos en contacto con diafragma derecho. Diagnóstico definitivo: tumor fibroso pleural.

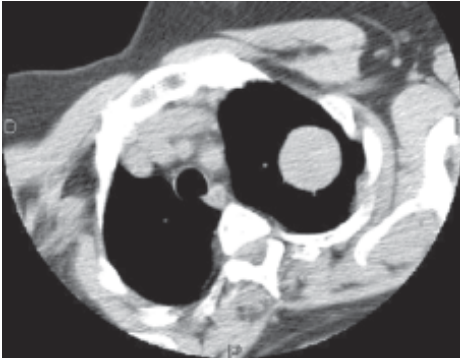


Figura 3. Imagen de TAC donde se aprecia tumor de contornos precisos y localización intrapulmonar. Diagnóstico definitivo: tumor fibroso pleural.

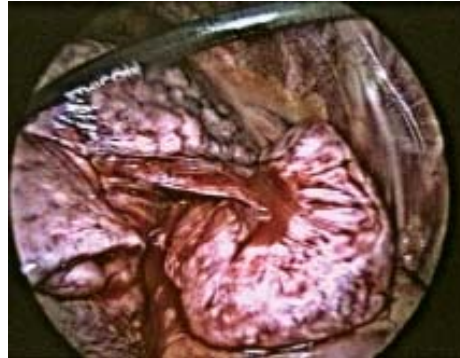


Figura 4. Imagen de cirugía videotoracoscópica de un tumor pediculado fibroso dependiente de la pleura visceral.

Tabla 7. Características de los pacientes de la serie citada.³⁴

Nº	sexo	edad	Localización	Síntomas	PAAF	Cirugía	Tamaño (cm)	Seguimiento (meses)	Supervivencia
1	V	68	PLP	No	Sí	TOR	6	54	Sí
2	M	73	PLP	No	Sí	TOR	7	35	Sí
3	M	70	PLV	No	No	CVT	8	26	Sí
4	V	33	PLV	No	No	CVT	5	18	Sí
5	V	35	PLV	No	No	CVT	7	23	Sí
6	V	38	PLV	No	Sí	CVT	4	7	Sí
7	V	76	PLP	Sí	Sí	TOR	15	6	No
8	V	75	PAREN	Sí	Sí	TOR	15	37	Sí
9	V	50	PLV	No	Sí	TOR	8	15	Sí
10	V	68	PLP	No	Sí	TOR	8	18	Sí

V: varón; M: mujer; PLV: pleural visceral; PLP: pleura parietal; PAREN: intraparenquimatosa; TOR: toracotomía; CVT: cirugía videotoracoscópica.

raras ocasiones en los TFP no resecaados en su totalidad, aunque con escasos resultados.²⁸

Seguimiento

El mejor factor pronóstico es la completa resección tumoral.^{13,27} Sin embargo, con dependencia de las características histológicas, inmunohistoquímicas y macroscópicas del tumor,²⁸ puede establecerse un índice de recurrencia o progresión de enfermedad. El mayor riesgo de recidiva lo presentan los tumores malignos sésiles, luego los pedunculados y, por último, los benignos pedunculados y sésiles (tabla 6).

Los casos publicados de recidiva de la enfermedad generalmente se dan en los primeros 24 meses de la cirugía. Por ello es prioritario el control adecuado mediante radiología³⁹ (radiografía tórax y TAC) en ese período para el diagnóstico precoz.

En caso de recurrencia de la enfermedad la mayoría se presenta en el mismo hemitórax, aunque se han descrito metastásis en hígado, cerebro, bazo, peritoneo, suprarrenales y tracto gastrointestinal.¹³

Experiencia personal

El autor publicó un estudio³⁴ en el que comentaba la experiencia con este tipo de patología. En él se incluían 10 pacientes (tabla 7) diagnosticados y tratados en un período de 54 meses. Ningún paciente refirió exposición al asbesto. La distribución

por sexos fue de 8 varones y 2 mujeres, con una edad media de 58.6 años (rango 33-76 años). En 2 pacientes se descubrió el tumor por la aparición de síntomas: dolor pleurítico inespecífico en un paciente y aumento progresivo de disnea en otro. En un caso coincidió con derrame pleural ipsilateral. A todos los pacientes se les realizó estudio radiológico y TAC, al igual que broncoscopia. Se practicó PAAF en 7 pacientes, sin obtener un diagnóstico concluyente en ningún caso.

Se realizó cirugía de resección en todos los casos. Histológicamente fueron clasificados como benignos/malignos, sobre la base de los criterios de England.¹³ Se practicaron 6 toracotomías postero-laterales y 4 CVT, efectuando resección atípica en 9 ocasiones y, en el caso de localización intraparenquimatosa, una lobectomía inferior derecha. Se practicó cirugía con resección completa y márgenes microscópicamente libres tras el estudio anatomopatológico.

Macrocópicamente se trataba de tumores redondos u ovoideos, encapsulados y dependientes de la pleura visceral por un pedículo, de pleura parietal o intraparenquimatosa, en un caso. El tamaño tumoral osciló entre 4 y 15 cm, con un diámetro máximo medio de 8.3 cm. Microscópicamente estaban constituidos por células de aspecto fibroblástico, entremezcladas con un estroma colagenizado, con positividad inmunohistoquímica para CD34. El diagnóstico histológico definitivo fue de tumor fibroso pleural benigno, y en uno de

los pacientes con un tumor de 15 cm, la pieza demostró degeneración sarcomatosa. Un paciente sufrió un episodio de fibrilación auricular en el posoperatorio inmediato, que revirtió tras ser tratado farmacológicamente. El paciente que presentó la degeneración sarcomatosa falleció a las 6 horas de la cirugía por un cuadro de shock cardiogénico con edema pulmonar fulminante. Ningún paciente fue sometido a tratamiento adyuvante. Todos fueron seguidos en consultas, con un seguimiento medio de 23.9 meses (6-54 meses), sin presentar recidiva en el momento actual.

Los autores no manifiestan "conflictos de interés".



Más información en www.siicsalud.com bibliografía completa, especialidades médicas relacionadas con el artículo, otros trabajos del autor.

Razones para reevaluar la formación de especialistas en aparato digestivo

Reasons to take into account when reassessing training in digestive diseases

Hospital Clinic, Universidad de Barcelona, Barcelona, España



Josep M. Piqué Badia, Columnista Experto de SIIC
Servicio de Gastroenterología, Instituto de Enfermedades Digestivas y Metabólicas, Hospital Clinic, Universidad de Barcelona, Barcelona, España
Página del autor: www.siicsalud.com/dato/dat048/06428003a.htm



Artículo breve escrito por el autor para la edición en papel. El artículo amplio se publica en SIIC. En Internet: www.siicsalud.com/des/des048/06428003.htm

Abstract

Boards in digestive diseases were implemented a long time ago in health organizations and until now no in-depth reassessment of those programs has been performed. Several reasons justify the need of such reassessment including the huge advance of knowledge in this field over the last 10-15 years, the important development of hepatology, and the innovative procedures introduced in endoscopy. Moreover, the latest changes in health organizations demand a reorientation of the tasks of digestive specialists in relation to the increasing role of family physicians in the field of digestive diseases. In the light of this perspective, the need for digestive specialists with different qualifications is emerging. This comprehends a basic profile that would cover the needs of general hospitals and another profile for university hospitals that use high technology where specialists need a sound training in research and in specific areas of expertise such as hepatology or advanced endoscopic techniques.

Key words: digestive diseases, training, hepatology, advanced endoscopy, main training

Los programas de formación de médicos residentes en Aparato Digestivo creados en muchos países occidentales hace más de 25 años han constituido una herramienta de extraordinaria utilidad para la formación de profesionales con alta capacitación para el abordaje preventivo, diagnóstico y terapéutico de las distintas enfermedades digestivas y han contribuido, sin lugar a dudas, a mejorar de forma notable la calidad asistencial de la medicina practicada en estos países. Sin embargo, la rápida evolución de la medicina en sus vertientes científica, tecnológica, laboral y organizativa hace que muchos de estos programas precisen una revisión profunda y un rediseño que dé respuesta a un nuevo modelo de practicar la medicina y a la necesidad de plantear nuevos aspectos en la formación de los profesionales que la practican.

Obsolescencia de los programas clásicos de formación de residentes

El programa de formación de residentes, tal y como está planteado actualmente en muchos países, y particularmente en España, está dirigido a la formación de un único prototipo de especialista, al que después de su formación y enfrentado a los diferentes entornos laborales se le pide que abarque todos los aspectos de la especialidad con el mismo grado de capacitación. Esto no era problemático cuando se instauraron estos programas, hace más de 25 años, porque el volumen de conocimiento y de competencias ligado a una determinada especialidad en aquel entonces era lo suficientemente reducido para poder abarcarlo en su casi totalidad y de forma relativamente eficiente por un único tipo de profesional homogéneo. Muchos son los cambios acaecidos en los últimos 10 a 15

Resumen

Los programas de formación de residentes en Aparato Digestivo fueron implementados hace más de 25 años y desde entonces no han sufrido ningún proceso de reevaluación profunda. Muchos son los cambios que justifican esta revisión y entre los más importantes cabe citar el incremento del volumen de conocimiento de la especialidad en los últimos 10 a 15 años, el enorme desarrollo de la hepatología en este período y las innovaciones endoscópicas, tanto diagnósticas como terapéuticas. Además, los cambios organizativos de la medicina hacen necesario que los especialistas de Aparato Digestivo reubiquen sus funciones en relación con las competencias crecientes de los médicos de Atención Primaria en esta especialidad y que se definan perfiles distintos de especialistas que se ajusten a la demanda laboral, que es diferente para un hospital general o para un hospital de alta tecnología, donde la razón de ser de los especialistas debe basarse en una sólida formación en investigación y una capacitación específica para áreas determinadas de la especialidad, como la hepatología y la endoscopia avanzada.

Palabras clave: aparato digestivo, formación, hepatología, endoscopia avanzada, formación troncal

años que han hecho variar este panorama pero, en general, pueden ser agrupados en dos amplios apartados: 1) evolución y cambios tecnológicos dentro de la especialidad; 2) cambios organizativos generales del sistema sanitario.

Evolución de la especialidad de Aparato Digestivo Necesidad de superespecialización

La ingente y creciente cantidad de conocimientos y las constantes innovaciones tecnológicas hacen cada día más inviable que un médico pueda dominar todas las áreas de una especialidad y ello obliga a definir nuevas áreas de conocimiento o de capacitación, en las cuales los profesionales se superespecialicen y puedan ofrecer un producto con valor añadido con respecto a la media de la especialidad. El ejemplo más evidente es el de la Hepatología, rama del Aparato Digestivo en la cual el enorme crecimiento en conocimientos y recursos diagnósticos y terapéuticos ha hecho emerger un colectivo de profesionales especialmente dedicados a esta disciplina, de tal forma que en el momento actual se está planteando si ésta debe ser un área de capacitación, una superespecialidad o incluso hay quien se pregunta si otra especialidad completamente separada de la Gastroenterología. Otras disciplinas donde se percibe un incipiente movimiento hacia áreas de superespecialización son la endoscopia intervencionista, la oncología digestiva y la nutrición.

Medicina preventiva

Mientras que en los sistemas de salud occidentales el gasto en tratar enfermedades supera el 85% de todo el presupuesto sanitario, el impacto de esta actuación en la esperanza de vida de una comunidad se estima inferior al 20%. Esto ilustra la importancia de otros factores ambientales, genéticos y sociales tales como la higiene, el cuidado del medio ambiente, la alimentación, la eliminación de tóxicos y la prevención tanto de enfermedades como de accidentes. Este gran desequilibrio entre recursos dedicados a tratar o a prevenir y el impacto que tienen en calidad y años de vida ganados tenderá a corregirse

Recepción: 17/10/2005 - Aprobación: 8/5/2006

Enviar correspondencia a: Josep M. Piqué Badia, Servicio de Gastroenterología, Instituto de Enfermedades Digestivas y Metabólicas, Hospital Clinic, Universidad de Barcelona, 08036, Barcelona, España.

progresivamente y, en lo que se refiere a la prevención de enfermedades, los inminentes avances en la genética jugarán un papel crucial. El reciente desciframiento del genoma humano y el rápido desarrollo tecnológico en genómica y proteómica, además de mejorar nuestra capacidad de diagnosticar y tratar enfermedades aprovechando los conocimientos genéticos, multiplicarán de forma importantísima en los años venideros nuestra capacidad de manipular genéticamente muchas condiciones de las cuales se originan enfermedades, de predecir el riesgo de enfermedades y de predecir las respuestas a un determinado tratamiento. Por otra parte, estamos empezando a percibir el beneficio de nuevas tecnologías como la de los sistemas automatizados para la producción de matrices genéticas (*microarrays* o chips de ADN) que están empezando a propiciar un avance importante en nuestra capacidad y rapidez para detectar anomalías genómicas. Por tanto, es de esperar una elevada concentración de recursos en el área de la prevención y una creciente demanda social de este tipo de atención sanitaria, lo cual impulsará nuevos perfiles de profesionales y de colectivos médicos.

También es evidente el creciente interés por el área de la alimentación como elemento fuente de salud, ya sea en el mejor control de los alimentos, en el desarrollo de nuevas estrategias de nutrición para prevención de enfermedades o incremento del rendimiento físico, y en el impacto de una mejor nutrición en el tratamiento de ciertas enfermedades.

Agrupación de tareas en grupos de trabajo multidisciplinarios

Las exigencias en relación con nuevas tecnologías y nuevos conocimientos está obligando a la creación de grupos multidisciplinarios de trabajo donde diferentes profesionales de la biomedicina y eventualmente de otras áreas como ingeniería o informática deben trabajar de forma coordinada para cubrir un proceso diagnóstico y terapéutico de forma global. Ello empieza a romper las fronteras rígidas de las especialidades y pone en estrecha colaboración gastroenterólogos o hepatólogos con cirujanos, genetistas, radiólogos intervencionistas, epidemiólogos, patólogos y gestores clínicos, de tal manera que la necesidad de comunicación y formación será más por disciplinas concretas que por el global de toda una especialidad. Esta tendencia viene determinada no sólo por la exigencia profesional, sino por las exigencias de gestión clínica que comprueban que la asistencia ofrecida en este contexto para determinadas enfermedades de manejo complejo o muy tecnificado puede ser más eficiente que una asistencia tradicional.

Innovación tecnológica

Aparte de los avances en genética ya mencionados, se acerca un número importante de innovaciones tecnológicas en aparato digestivo y muy especialmente en el campo de la endoscopia. Los nuevos endoscopios de alta definición y la incorporación a la endoscopia de tecnología avanzada confocal o de tomografía óptica de coherencia permitirán practicar análisis histológico a través del endoscopio. Además, nuevas instrumentaciones endoscópicas permitirán avanzar en la cirugía endoluminal, acercando los endoscopistas a los cirujanos que practican técnicas laparoscópicas y obligando a que endoscopistas y cirujanos compartan algunas áreas de formación y se coordinen mejor en la práctica clínica.

Además, las innovaciones tecnológicas se potenciarán entre sí, ya que no es descabellado pensar que a través de nuevas instrumentaciones endoscópicas o laparoscópicas, quizá guiadas por robótica, podamos transfectar células del tejido gastrointestinal, hepático o pancreático para cambiar el fenotipo celular y prevenir aberraciones de la proliferación. Por otra parte, grandes avances pueden también esperarse del campo del diagnóstico molecular que propiciará herramientas que puedan determinar la probabilidad de posible respuesta a determinadas medicaciones para cada paciente individualizado, en ocasiones asociado al conocimiento de ciertos determinantes genéticos del paciente. Ello abrirá el campo del tratamiento farmacológico o de la terapia génica hacia una nueva conducta, donde primero las posibilidades de éxito de un determinado tratamiento serán evaluadas sobre la base de la evidencia científica del análisis de la respuesta de aquel tratamiento en un número amplio de pacien-

tes, pero a continuación se hará imprescindible una evaluación individualizada para ajustar la probabilidad de la respuesta sobre la base de condicionamientos moleculares o genéticos de la propia enfermedad que afectan a determinada persona y de los condicionamientos genéticos del propio individuo (farmacogenómica) que influirán el resultado final del tratamiento. Finalmente, algunos avances provendrán del campo de la investigación físico-química de nuevos componentes con afinidad por la biología tisular humana o del desarrollo de la microtecnología o nanotecnología con el desarrollo de nuevos componentes físicos de dimensiones minúsculas y capaces de detectar señales biológicas o electroquímicas de baja intensidad.

Realización de tareas gastroenterológicas y hepatológicas por profesionales

Ya hemos comentado que la innovación tecnológica y la necesidad de trabajos multidisciplinarios abrirá la frontera de las enfermedades digestivas a profesionales provenientes de otras especialidades médicas o a otros profesionales no médicos. Ingenieros, economistas e informáticos se introducirán en el área digestiva, además, en algunos países ya se está planteando que algunas instrumentaciones podrían ser llevadas a cabo por técnicos de grado medio con una adecuada formación. En este sentido, estudios recientes demostraron que la sigmoidoscopia flexible como método de *screening* de pólipos rectosigmoideos puede ser realizada con igual eficacia y con un menor costo por enfermeras especializadas.

Además, la mejora en la formación y el fácil acceso a la información por parte de los médicos generalistas y la simplificación de algunos de los tratamientos en Aparato Digestivo (por ejemplo la enfermedad gastroduodenal asociada a *Helicobacter pylori*) está llevando a un progresivo desplazamiento del nivel de asistencia de los pacientes con algunas patologías digestivas, pasando de la atención especializada a la atención primaria. Por otra parte, tanto en cuanto los digestólogos derivemos mayores esfuerzos hacia las áreas de nutrición, vamos a tener la necesidad de interactuar con profesionales de otras ramas como biofarmacia, bioquímica, enfermería y técnicos en nutrición, que están ocupando progresivamente un área de conocimiento con un enorme potencial, ya que la industria de la salud, al margen de la farmacología, tiene una elevada previsión de crecimiento con vistas al más que probable incremento de la demanda social en este campo. Incluso en un área de gran prevalencia como son los trastornos funcionales digestivos, vamos a tener la necesidad de coordinarnos con profesionales de la psiquiatría, psicología y neurología si se consolidan progresos y alternativas terapéuticas derivadas del conocimiento de la existencia de trastornos de la percepción como base de estos procesos.

Impacto de los cambios organizativos en la especialidad

La reforma de la organización sanitaria iniciada en muchos países en las últimas décadas está cambiando sustancialmente las atribuciones y responsabilidades de cada uno de los estamentos de la cadena sanitaria y en especial el marco de relación de la medicina primaria con la especializada. Uno de los puntos clave en este sentido es el desarrollo de la especialidad de Medicina Familiar y Comunitaria, que ha mejorado el perfil de formación de estos médicos y ha ampliado sus competencias en el cuidado del paciente, en detrimento de algunas de las funciones que clásicamente venían llevando a cabo los médicos especialistas. Ello, que comporta una sensible mejoría en la atención del paciente, se ha realizado de forma progresiva y todavía heterogénea en muchas áreas sanitarias. Como consecuencia de la juventud de este proceso y de la heterogeneidad de su implementación, existe en el momento actual una importante confusión en la definición de las competencias de cada eslabón de la cadena de la asistencia al paciente y todavía está abierto el debate sobre cuál es la forma más eficiente de organizar la asistencia médica en sus diferentes niveles.

La necesidad de la derivación desde atención primaria a especialistas viene determinada básicamente por dos conceptos: la disponibilidad de técnicas diagnósticas, que están generalmente en manos de los especialistas, y la teórica mayor formación en una determinada área de conocimiento por parte de los espe-

cialistas, que debería redundar en una mayor eficacia diagnóstica y terapéutica. Ello plantea dos preguntas clave: 1) ¿hasta qué grado es necesaria una mayor profundidad de conocimientos para abordar eficazmente procesos diagnósticos y terapéuticos relativamente sencillos?; 2) ¿la posible accesibilidad a las pruebas diagnósticas directamente por parte de los médicos de atención primaria va en detrimento de la calidad de la indicación de la prueba y del rendimiento obtenido de su resultado? Las respuestas no son fáciles y a nivel internacional se han llevado a cabo estudios que intentan dilucidar estas cuestiones.

No hay dudas de que a partir de un cierto nivel de complicación o de requerimientos técnicos para abordar la enfermedad, la asistencia especializada ofrece un mayor rendimiento y ello se ha comprobado en estudios realizados en diferente tipo de patologías. En procesos más simples la cuestión permanece totalmente abierta, pero de lo que sí hay evidencias es de que los nuevos conocimientos sobre patogenia de las enfermedades, que conllevan cambios en actitudes diagnósticas y terapéuticas, son incorporados con mayor rapidez en el ámbito de la atención especializada que en el de la medicina primaria. Además, en el proceso de implementación de estos cambios, las desviaciones de lo que podríamos considerar las conductas más aceptadas se han producido con mayor frecuencia en el ámbito de la atención primaria que en el del gastroenterólogo. Ello, que no deja de ser lógico por la mayor posibilidad de dedicación de los especialistas a áreas de conocimiento restringidas, no va en contra de que el abordaje de esta patología se haga en el ámbito de la atención primaria, lo único que indica es que es necesaria una más estrecha comunicación y colaboración entre los dos estamentos para que las novedades en la información lleguen con la mayor prontitud posible al ámbito de la medicina primaria y que los mensajes transmitidos desde la medicina especializada sean claros y no contradictorios como a veces sucede.

El otro punto clave es al que hacíamos referencia en la segunda pregunta, con respecto a la conveniencia de que los médicos de atención primaria tengan acceso directo a pruebas complementarias. Sobre esta cuestión también ha existido un amplio debate, de momento no totalmente resuelto, a nivel internacional. Son varios los estudios que señalan que el porcentaje de indicaciones de la endoscopia digestiva que se ajustan a las recomendaciones apropiadas elaboradas por diferentes paneles de expertos es superior cuando la indicación proviene del gastroenterólogo que cuando proviene del médico de atención primaria o de médicos internistas. Sin embargo, nuevamente ello no debería contemplarse como una evidencia a favor de negar el acceso directo a la endoscopia por parte de los médicos de atención primaria, sino que debería avalar el concepto de que necesitamos nuevamente un esfuerzo de colaboración para que la idoneidad de las indicaciones sea eficazmente transmitida desde el gastroenterólogo al médico de atención primaria.

De todas estas consideraciones queda patente que el gran reto de la organización sanitaria es consolidar un proceso de acercamiento para que gastroenterólogos y médicos de atención primaria de cada área sanitaria trabajen conjuntamente en la definición de en qué eslabón de la asistencia se trata cada proceso, basándose en criterios de eficiencia y no de corporativismo profesional. Ello debería hacerse discutiendo guías clínicas de cada proceso y consensuando las situaciones donde puede ser conveniente referir el paciente al especialista, quién y cómo solicita las pruebas complementarias, cuándo y en qué condiciones el paciente, una vez asistido en la medicina especializada, debe volver a controlar su enfermedad en la atención primaria, cómo y quién se responsabiliza de proporcionar al paciente la información sobre su enfermedad, y cómo se organiza una comunicación fluida entre atención primaria y el especialista, compartiendo una base de datos común para los dos niveles.

Cada vez más una serie de enfermedades digestivas de baja complejidad serán tratadas mayoritariamente en el ámbito de la atención primaria y ello probablemente comportará cambios significativos en el perfil de los especialistas en Aparato Digestivo del futuro, creando la necesidad de dos tipos de perfiles. Un especialista básico que abarque con eficiencia la mayoría de los procesos digestivos de baja y media complejidad y que tenga formación en endoscopia básica u otro tipo de tecnología diagnóstica o terapéutica de mediana complejidad. Este espe-

cialista tendrá su nicho en los hospitales generales básicos, trabajando en íntima colaboración con los médicos de atención primaria del área y con los médicos internistas y cirujanos de su institución. El otro perfil de especialista corresponderá al ubicado en los hospitales de referencia y que deberá trabajar integrado en grupos multidisciplinarios con profesionales de otras especialidades. La razón de ser de este especialista pasará por dominar áreas de capacitación de elevada complejidad tecnológica o por desarrollar investigación de calidad y competitiva, de tal manera que pueda ser punto de referencia para la elaboración de recomendaciones de actuación en determinadas enfermedades o abanderado de la introducción de nuevos conceptos diagnósticos, terapéuticos, preventivos u organizativos en la especialidad.

Condicionantes en la remodelación del programa de formación

Como ha quedado patente en las líneas precedentes, los argumentos que justifican la necesidad de un cambio en el programa de formación de especialistas en Aparato Digestivo son muchos, y en el momento presente múltiples colectivos médicos y las autoridades sanitarias están llegando de forma simultánea a la conclusión de que es necesario articular una nueva propuesta. Por tanto, el momento parece oportuno para la reflexión colectiva.

La reforma debe abordar cuatro ejes centrales: ampliación del proceso de formación, incremento del período de formación básica en las diferentes ramas de la medicina interna, un período de formación troncal común para todos los distintos futuros especialistas y variedad de ofertas en la parte final de la formación configuradas en áreas de capacitación específica o programas de clínicos-investigadores. La definición de los contenidos precisos de cada uno de los períodos debe ser motivo de cuidado análisis y las áreas de capacitación deberían incluir como mínimo la Hepatología y la Endoscopia avanzada.

Esta reestructuración pretende dar respuesta a las necesidades de la formación futura. A partir de una formación troncal la oferta de especialistas debería diversificarse en diferentes perfiles de especialización orientados a cubrir las necesidades laborales de especialistas generalistas dedicados a cubrir la asistencia especializada de hospitales básicos de primer o segundo nivel y la de especialistas particularmente cualificados en áreas de capacitación para cubrir posiciones en hospitales de tercer nivel con alta tecnificación. Además, el programa debería introducir el concepto de la investigación como una parte inherente y consustancial de la formación de especialistas. Ello podría realizarse incluyendo un período de formación básica en investigación durante la parte final del período troncal e introduciendo la nueva figura del clínico-investigador en áreas concretas de conocimiento de la especialidad.

Este planteamiento obliga a romper la rigidez actual de las especialidades médicas, ya que el acceso a la formación en áreas específicas de capacitación o a los programas de clínico-investigador deberá abrirse desde distintas especialidades, de la misma manera que los médicos con formación en aparato digestivo básico podrán acceder a áreas de capacitación entroncadas con otras especialidades o áreas de conocimiento como la oncología médica, la cirugía, la inmunología, la nutrición y dietética, etc. Este proceso facilitaría la idiosincrasia de los nuevos especialistas con una mentalidad más abierta y una formación más flexible para integrarse en las unidades multidisciplinarias de una determinada patología. Cómo ello se articula y cómo se definen los contenidos de la formación de estos períodos de superespecialización y los requisitos para acceder a ellos desde distintas ramas de formación básica, requiere un análisis profundo, abordado con espíritu abierto e innovador y desprovisto de conceptos atávicos de corporativismo de las especialidades médicas.

El autor no manifiesta "conflictos de interés".



Más información en www.siicsalud.com
bibliografía completa, especialidades médicas relacionadas con el artículo, otros trabajos del autor.

Valor de la prueba de hidrógeno espirado en enfermedades muy prevalentes en aparato digestivo

Value of the expired hydrogen test in prevalent diseases of the digestive tract

Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca de Murcia, Murcia, España



Ramón Baños Madrid, Columnista Experto de SIIC
Facultativo Especialista en Aparato Digestivo, Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca de Murcia, Murcia, España
Página del autor: www.siicsalud.com/dato/dat047/06223006a.htm



Artículo breve escrito por el autor para la edición en papel. El artículo amplio se publica en SIIC En Internet: www.siicsalud.com/des/des047/06223006.htm

Resumen

Muchos pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (EII) o síndrome de intestino irritable (SII) sin evidencia de malabsorción de lactosa evitan tomar productos lácteos. El objetivo de este trabajo es evaluar la frecuencia de malabsorción de lactosa en pacientes con enfermedades muy prevalentes de aparato digestivo. Se estudia la frecuencia de malabsorción de lactosa en 50 pacientes con SII, 42 pacientes con EII y 25 controles sanos, se realiza prueba de hidrógeno espirado para evaluar dicha malabsorción. Se observó malabsorción de lactosa en 12/50 (24%) pacientes con SII, en 7/42 (16.6%) pacientes con EII y 5/25 (20%) sujetos control. No se aprecia una frecuencia significativamente mayor de malabsorción en pacientes con SII o EII que en controles sanos, por lo que no debe generalizarse la supresión de los lácteos en la dieta de estos enfermos.

Palabras clave: Síndrome de intestino irritable, enfermedad inflamatoria intestinal, malabsorción de lactosa, prueba de aliento

Muchas personas, después de tomar lácteos, sienten molestias digestivas. Esta intolerancia es consecuencia de la incapacidad de digerir cantidades significativas de lactosa, motivada por la carencia en mayor o menor grado de la enzima lactasa.

En este trabajo se evalúa la frecuencia de malabsorción de la lactosa en dos patologías digestivas muy frecuentes, como la enfermedad inflamatoria intestinal (EII)¹ y el síndrome de intestino irritable (SII).

Se aplicó la prueba de hidrógeno (H₂) espirado para detectar malabsorción de lactosa a 42 pacientes con EII sin brote y a 50 pacientes con diagnóstico de SII, comparando posteriormente la frecuencia de malabsorción de lactosa con un grupo de 25 individuos sanos a los que se les realizó la prueba de aliento en las mismas condiciones.

Utilizamos un monitor portátil de H₂ espirado (figura 1), aplicando un protocolo preestablecido para la realización de la prueba de aliento (tabla 1).



Figura 1. Monitor portátil de H₂ espirado.

Los resultados de los grupos se expresan en porcentajes y media aritmética con desviación estándar. Se realizó contraste de medias aplicando la prueba *t-student*. Se consideró que la diferencia era significativa para valores de $p < 0.05$.

Resultados de la evaluación con prueba de H₂ espirado

Se observaron deficiencias de absorción de lactosa en 7/42 (16.6 %) pacientes con EII, la frecuencia encontrada se sitúa en el rango de la referida en nuestro medio (10%-25%), para la misma carga de lactosa (25 g).

En el grupo de pacientes con diagnóstico de SII se observó malabsorción de lactosa en 12/50 (24%) pacientes. La diferencia con respecto a la malabsorción de lactosa entre el grupo control (5/20 [20%]) y los grupos con EII y SII resultó estadísticamente no significativa.

Evaluación de malabsorción de lactosa en pacientes con EII y SII

El diagnóstico definitivo de malabsorción de lactosa requiere la demostración de una actividad baja de lactasa en una muestra de intestino delgado. Debido a la dificultad de obtener estas muestras, se utilizan métodos indirectos validados como la prueba de H₂ espirado, que es sencilla de realizar y no desagradable para el paciente. Aunque no todas las personas con esta deficiencia tienen síntomas, aquellas que lo sufren son consideradas con intolerancia a la lactosa.^{2,3}

La lactosa requiere la acción enzimática de la lactasa para dividirse en glucosa y galactosa. La lactosa no digerida que llega al colon es fermentada por las bacterias entéricas, produciendo H₂ y ácidos grasos de cadena corta que pueden causar dolor o distensión abdominal y, en ocasiones, diarrea. El hidrógeno que se genera en el interior del intestino difunde por el sistema circulatorio y de allí a los alvéolos, después puede ser detectado en el aire espirado. Levitt (1969) demostró la correlación entre la producción de hidrógeno en el interior del intestino y la eliminación de hidrógeno en el aire espirado. Así, la medición precisa del

Tabla 1. Protocolo para la realización de la prueba de malabsorción de lactosa.

1. Instrucciones generales para prueba con H₂ (ayunas de 8 horas, no haber tomado antibióticos ni fibra dos semanas antes, no fumar la noche anterior ni durante la prueba)
2. Recogida de muestra basal
3. El paciente debe ingerir 25 g de lactosa
4. Recoger muestras cada 30 minutos durante tres horas, empezando una hora después de tomar la lactosa
5. Resultado positivo si H₂ ≥ 20 ppm + basal

Recepción: 4/10/2005 - Aprobación: 26/4/2006

Enviar correspondencia a: Ramón Baños Madrid. Alameda de San Antón 38 1º B. 30205 Cartagena, Murcia, España.

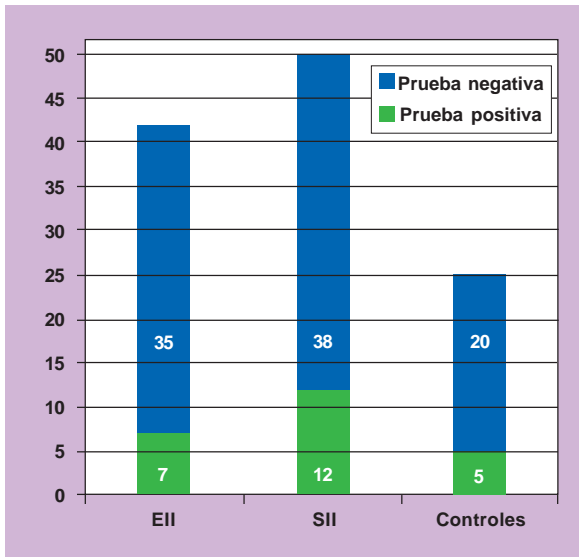


Figura 2. Resultado de la prueba de aliento de H₂ espirado en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal y síndrome de intestino irritable.

hidrógeno en partes por millón en el aire espirado, revela la descomposición anormal o malabsorción de los carbohidratos.^{1,4}

Dado que el déficit de lactasa no suele ser completo, es mejor hablar de hipolactasia; así, una prueba de H₂ espirado positiva con una determinada dosis de lactosa puede pasar a ser negativa con una cantidad inferior de lactosa. La hipolactasia del adulto se asocia a dos genotipos (C/C-13910 y G/G-22018) localizados próximos al *locus* LCT, el gen que codifica la lactasa.⁵

Determinados estudios con claros defectos metodológicos extendieron la creencia de que la leche constituía un factor importante en la exacerbación clínica en pacientes con EII, una vez establecida.^{6,7} Lo cierto es que esa idea permanece vigente en la actualidad en muchos pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal. En un estudio reciente, los productos lácteos son el alimento que con mayor frecuencia evitan estos pacientes.⁸

La prevalencia de malabsorción de lactosa determinada mediante prueba de H₂ espirado en pacientes con colitis ulcerosa (CU) es similar a la de controles ajustados por grupos étnicos.⁹⁻¹² En pacientes con enfermedad de Crohn (EC) con afección exclusivamente del colon, la tasa de malabsorción de lactosa con prueba de H₂ espirado no difiere de la de la población general. En la EC que afecta el intestino delgado la prevalencia de malabsorción de lactosa supera a la esperada para el grupo control, la prevalencia es mayor cuando afecta duodeno y yeyuno que cuando se afectan tramos distales.^{11,13,14} Sujetos sin déficit genético de lactosa pueden padecer deficiencias transitorias en relación con infecciones o inflamaciones agudas que reduzcan las enzimas de la superficie de la mucosa intestinal; esto es lo que ocurre en pacientes con EC con tramos proximales afectados.^{15,16}

Tanto en pacientes con CU como con EC sin actividad clínica los niveles de lactasa duodenal y la tasa de malabsorción de lactosa determinada mediante la prueba de aliento son similares a los de la población sana.¹⁷⁻²⁰

En la CU, así como en la EC, la malabsorción de lactosa en el caso de estar presente no puede considerarse de ninguna manera un factor que desencadene un brote y menos aun un factor causal de ambas entidades.

Todo lo anterior nos debe motivar para que en pacientes con CU o EC intentemos invertir la tendencia actual que hace pensar a muchos sujetos que los lácteos son perjudiciales para estas enfermedades. Se debe tener en cuenta que muchos pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal presentan graves problemas de osteoporosis –aunque en la pérdida de densidad ósea intervienen otros factores, probablemente tengan mayor importancia el uso de corticoides, la inflamación crónica y la desnutrición que una dieta pobre en lácteos–, por

lo tanto parece lógico no suprimir innecesariamente la principal fuente de calcio como son los lácteos.^{21,22}

Sólo en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal en brote, en especial EC con afección de intestino delgado, y que refieren sintomatología, sobre todo diarrea asociada a la toma de leche, parece razonable suprimir ésta, intentando mantener otros lácteos –como yogur o queso– si son bien tolerados. Una vez pasado el brote lo razonable es tratar de reintroducir los lácteos.

En pacientes con CU o EC sin actividad clínica la norma es la toma de lácteos como parte de la dieta. Si algún paciente no tolera la leche debe recomendarse que trate de sustituirla con otros lácteos. Si el paciente refiere no tolerar productos lácteos de ningún tipo parece razonable realizar una prueba de H₂ espirado, con el fin de demostrar la malabsorción de lactosa, además de sintomatología asociada a su toma (intolerancia a la lactosa).

Otra entidad de gran importancia clínica por su frecuencia y repercusión en los pacientes es el SII. La intolerancia a la lactosa en adultos cursa al igual que el SII con sintomatología inespecífica, pero en este caso tiene que existir el antecedente de tomar productos con lactosa.²³

En nuestro estudio, la proporción de pacientes con malabsorción de lactosa y SII no difiere de la población sana; este hecho es importante como indicador de lo erróneo que es recomendar como norma general suprimir alimentos de la dieta de pacientes con SII, a no ser que se encuentre una clara relación entre el consumo de un determinado alimento y la aparición de síntomas.

En ausencia de datos que sugieran intolerancia a la lactosa, no es recomendable excluir la leche de la dieta a ningún paciente; incluso en casos de intolerancia a la leche es habitual la tolerancia de otros productos lácteos como el yogur, que son portadores de lactasa.²⁴⁻²⁷

El autor no manifiesta “conflictos de interés”.



Más información en www.siicsalud.com
bibliografía completa, especialidades médicas relacionadas con el artículo, otros trabajos del autor.

Bibliografía

- Baños R, Salama H, Morán S, Gallardo F, Albaladejo A, Mercader J. Malabsorción de lactosa en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal inactiva: ¿está justificado excluir de la dieta la leche a todos los pacientes? *An Med Interna (Madrid)* 2004; 21:212-214.
- Shaw AD, Davies GJ. Lactose intolerante: problems in diagnosis and treatment. *J Clin Gastroenterol* 1999 Apr; 28(3):208-216.
- Fleming SC. Evaluation of hand-held hydrogen monitor in the diagnosis of intestinal lactose deficiency. *Ann Clin Biochem* 1990; 27:499-500.
- Hermans MM, Brummer RJ, Ruijters AM, Stockbrugger RW. The relationship between lactose tolerance test results and symptoms of lactose intolerance. *Am J gastroenterol.* 1997; 92(6):981-4.
- Buning C, Ockenga J, Kruger S, et al. Genotypes for adult-type hipolactasia are not associated with inflammatory bowel disease. *Scan J Gastroenterol* 2003; 38:538-42.
- Truelove SC. Ulcerative colitis provoked by milk. *Br Med J* 1961; 1:154-60.
- Wright R, Truelove SC. A controlled therapeutic trial of various diets in ulcerative colitis. *Br Med J* 1965; 2:138-41.
- Jowett SL, Seal Ch J, Phillips E, et al. Dietary of people with ulcerative colitis and their effect on relapse and nutrient intake. *Clin Nutr* 2004; 23:161-70.
- Bernstein Ch N, Ament M, Artinian L, et al. Milk tolerance in adults with ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 1994; 89:872-7.
- Ginard D, Riera J, Bonet L, et al. Malabsorción de lactosa en la colitis ulcerosa. Estudio de casos y controles. *Gastroenterol Hepatol* 2003; 26:469-74.
- Mishkin B, Yalovsky M, Mishkin S. Increased prevalence of lactose malabsorption in Crohn's disease patients at low risk for lactose malabsorption based on ethnic origin. *Am J Gastroenterol* 1997; 92:1148-53.
- Hüppe D, Tromm A, Langhorst H, et al. Lactose intolerance in chronic IBD. *Dtsch Med Wochenschr* 1992; 117:1550-5.

Terapia ultrasónica y consolidación de las fracturas

Therapeutic ultrasound and fracture healing

McMaster University, Department of Clinical Epidemiology and Biostatistics, Hamilton, Canadá



Artículo breve escrito por el autor para la edición en papel. El artículo amplio se publica en SIIC. En Internet: www.siicsalud.com/des/des042/05405000a.htm



Jason W. Busse, Columnista Experto de SIIC
Research Fellow in Clinical Epidemiology & Biostatistics, McMaster University, Department of Clinical Epidemiology and Biostatistics, Hamilton, Canadá

Página del autor: www.siicsalud.com/dato/dat042/05405000a.htm

Abstract

The impact of low intensity, pulsed ultrasound on fracture healing is controversial. This review summarizes the authors' research on therapeutic ultrasound in fracture management. Our survey of orthopaedic surgeons and senior physiotherapy students found that use of therapeutic ultrasound is rare, due primarily to a perceived lack of evidence and lack of availability. There is evidence from randomized trials that low intensity ultrasound may significantly reduce the time to fracture healing, particularly in those fractures treated non-operatively. The benefit of ultrasound following operatively-managed fractures remains uncertain. Our economic analysis suggests that, from both governmental and societal perspectives, reamed intramedullary nailing is the treatment of choice for closed and open grade I tibial shaft fractures; however, there is evidence from a societal perspective that treatment of low energy tibial fractures with therapeutic ultrasound and casting may also be an economically-sound intervention. Larger trials are needed to resolve the role of therapeutic ultrasound in fracture healing.

Keywords: ultrasonics, fracture healing, economics, plaster cast, intramedullary nailing

Artículo completo en inglés: www.siicsalud.com/des/des042/05405000i.htm

Introducción

Entre todas las fracturas de los huesos largos, las de la tibia son las más frecuentes.¹ El *National Center of Health Statistics* refiere una incidencia anual de 492 000 fracturas de tibia y peroné en los Estados Unidos.² Los pacientes con una fractura de tibia permanecen internados durante 569 000 días en total, y realizan un total de 825 000 consultas ambulatorias por año, en los Estados Unidos.²

Las fracturas de la tibia son propensas a ciertas complicaciones.³⁻⁶ Los tejidos blandos insuficientes para la adecuada cobertura del hueso convierten los extremos de la diáfisis tibial en sitios menos proclives a la consolidación (seudoartrosis), una complicación que sufren aproximadamente 50 000 estadounidenses cada año.⁷ Para la resolución de una pseudoartrosis se requiere cirugía. Además del riesgo de las complicaciones concernientes a la anestesia general y al tromboembolismo pulmonar durante el posoperatorio inmediato,⁸⁻¹⁰ los pacientes que requieren tal cirugía deben afrontar un período suplementario de rehabilitación, además de una demora en el retorno a sus tareas laborales. Las repercusiones económicas de esta cirugía involucran los costos

Resumen

La relevancia que tiene un tratamiento con pulsos de ultrasonido de baja intensidad para la consolidación de las fracturas es controvertida. Esta revisión resume la investigación de los autores acerca de la terapia ultrasónica en el manejo de las fracturas. Nuestra encuesta de las creencias y las conductas de los cirujanos ortopedistas y de los estudiantes avanzados de fisioterapia encontró que la terapia ultrasónica es utilizada rara vez, debido fundamentalmente a que es vista como carente de pruebas en cuanto a sus beneficios y a que no es fácilmente accesible. Existen datos sugestivos tomados de ensayos aleatorizados de que el ultrasonido de baja intensidad podría reducir considerablemente el tiempo de consolidación de las fracturas, particularmente en el caso de aquellas tratadas incruentamente. Los beneficios del ultrasonido aplicado a las fracturas tratadas quirúrgicamente son aún inciertos. Nuestro análisis económico sugiere que, tanto desde la perspectiva gubernamental como desde la social, el enclavado endomedular fresado es el tratamiento de elección para las fracturas diafisarias de la tibia, tanto cerradas como expuestas tipo I; sin embargo, existen además hechos indicativos de que desde la perspectiva de la sociedad, el tratamiento de las fracturas tibiales de baja intensidad con reducción incruenta e inmovilización con yeso, en combinación con terapia ultrasónica, podría también ser una intervención económicamente beneficiosa. Se necesitan ensayos más grandes para dilucidar al papel que la terapia ultrasónica tiene en la consolidación de las fracturas.

Palabras clave: ultrasonido, consolidación de las fracturas, rentabilidad, enyesado, enclavado endomedular

representados por la ausencia laboral del paciente, así como el consumo de recursos del sistema de atención para la salud.

Las estrategias de manejo óptimas para reducir el tiempo de consolidación de la fractura del modo más apropiado y minimizar las complicaciones aún son controvertidas. Con el objeto de ampliar la información existente acerca de estos temas, realizamos: una encuesta de la pauta de utilización de la terapia ultrasónica para la consolidación de las fracturas por parte de los médicos intervinientes, así como de su confianza en el método;¹¹ una actualización de nuestra revisión sistemática y metaanálisis de la terapia ultrasónica para la consolidación de las fracturas,¹² y un análisis económico de las estrategias en uso para el manejo de las fracturas de la tibia, tanto cerradas como expuestas tipo I.¹³

Métodos

Encuesta

En noviembre de 2002 administramos un cuestionario a todos los cirujanos ortopedistas y residentes en cirugía ortopédica en el último año de su residencia, así como a los estudiantes de fisioterapia más avanzados, en una universidad canadiense.¹¹ Se seleccionaron estos profesionales con la certeza de que tendrían contacto clínico con los pacientes fracturados. El cuestionario fue administrado el mismo día a los dos grupos, con la finalidad de evitar un sesgo de discusión.

El cuestionario interrogaba a los participantes en cuanto a su confianza en la terapia ultrasónica como recurso clínicamente útil para la consolidación de las fracturas, al uso personal de esta modalidad para contribuir a la consolidación de las fracturas, a los impedimentos que existían para su utilización y, a juicio

Recepción: 13/9/2004 - Aprobación: 8/4/2005

Participaron en la investigación: Mohit Bhandari, Department of Clinical Epidemiology and Biostatistics and Division of Surgery, McMaster University, Hamilton; Abhaya V. Kulkarni, Division of Population Health Sciences, Hospital for Sick Children, Toronto, Canadá.

Enviar correspondencia a: Jason W. Busse, McMaster Health Sciences Centre, Department of Clinical Epidemiology and Biostatistics, 1200 Main Street West, Room 2C3, Hamilton, Ontario, L8N 3Z5, Canadá.

Tabla 1. Resumen de los ensayos en condiciones de participar (análisis económico).*

	Inmovilización con yeso aislada	Inmovilización con yeso más ultrasonido	Enclavado endomedular no fresado	Enclavado endomedular fresado
Tiempo de unión	154 días ^f (n = 34) ²² 175 días ^g (n = 26) ³⁸ 128.2 días (n = 33) ³⁹ 119 días (n = 50) ⁴⁰	96 días ^e (n = 33) ²²	105.7 días (n = 44) ⁴² 147 días ^b (n = 5) ⁴³ 159.6 días ^d (n = 25) ⁴⁴ 133 días ^h (n = 27) ³⁸ 110 días (n = 29) ³⁹	196 días ^a (n = 9) ⁴³ 107.8 días ^c (n = 25) ⁴⁴ 99.4 días ⁱ (n = 60) ⁴⁸
Relevancia en promedio	139.6 días	96.0 días	124.3 días	110.9 días
Infección profunda	1 (n = 45) ¹⁹ 1 (n = 26) ³⁸ 0 (n = 33) ³⁹ 0 (n = 50) ⁴⁰		0 (n = 52) ⁴² 1 (n = 63) ⁴⁵ 1 (n = 27) ⁴⁶ 0 (n = 25) ⁴⁴ 0 (n = 29) ³⁹ 0 (n = 5) ⁴³ 0 (n = 27) ³⁸	0 (n = 73) ⁴⁵ 1 (n = 28) ⁴⁶ 0 (n = 25) ⁴⁴ 0 (n = 9) ⁴³
Relevancia en promedio	1.3%	1.3%	0.9%	0.7%
Retraso de consolidación o pseudoartrosis	9 (n = 29) ¹⁷ 18 (n = 26) ³⁸ 6 (n = 45) ⁴¹ 1 (n = 33) ³⁹ 3 (n = 50) ⁴⁰	2 (n = 31) ¹⁷	7 (n = 27) ³⁸ 7 (n = 63) ⁴⁵ 0 (n = 29) ³⁹ 5 (n = 25) ⁴⁴ 0 (n = 5) ⁴³	3 (n = 73) ⁴⁵ 1 (n = 9) ⁴³ 0 (n = 25) ⁴⁴
Relevancia en promedio	20.2%	6.4%	12.8%	3.7%
Consolidación viciosa	7 (n = 26) ³⁸ 27 (n = 33) ³⁹		2 (n = 63) ⁴⁵ 4 (n = 25) ⁴⁴ 2 (n = 29) ³⁹ 1 (n = 27) ³⁸ 1 (n = 52) ⁴²	3 (n = 73) ⁴⁵ 0 (n = 25) ⁴⁴ 1 (n = 60) ⁴⁸
Relevancia en promedio	57.6%	57.6%	5.1%	2.5%
Duración de la internación	8.1 días (n = 33) ³⁹ 10 días (n = 50) ⁴⁰		8.7 días (n = 44) ⁴² 11.7 días (n = 29) ³⁹	7 días ⁱ (n = 60) ⁴⁸
Relevancia en promedio	9.2 días	9.2 días	9.9 días	7 días
Trombosis venosa profunda	3 (n = 26) ³⁸		2 (n = 63) ⁴⁵ 0 (n = 27) ³⁸	1 (n = 73) ⁴⁵
Relevancia en promedio	11.5%	11.5%	2.2%	1.4%
Síndrome compartimental	1 (n = 45) ⁴¹ 0 (n = 26) ³⁸		0 (n = 25) ⁴⁷ 3 (n = 63) ⁴⁵ 3 (n = 25) ⁴⁴	0 (n = 24) ⁴⁷ 0 (n = 73) ⁴⁵ 2 (n = 25) ⁴⁴
Relevancia en promedio	1.4%	1.4%	5.3%	1.6%
Fracaso de los cerrojos			12 (n = 63) ⁴⁵ 13 (n = 25) ⁴⁴	6 (n = 73) ⁴⁵ 1 (n = 25) ⁴⁴ 3 (n = 60) ⁴⁸
Relevancia en promedio			28.4%	6.3%
Fracaso del clavo			0 (n = 63) ⁴⁵ 1 (n = 25) ⁴⁴	1 (n = 73) ⁴⁵ 0 (n = 25) ⁴⁴
Relevancia en promedio			1.1%	1.0%

^a IC 95% = 84-315 días; ^b IC 95% = 42-266 días; ^c puntajes determinados desde los 77 a los 175 días; ^d puntajes determinados desde los 84 a los 252 días; ^e IC 95% = 91.1-100.9 días; ^f IC 95% = 140.3-167.7 días; ^g IC 95% = 165.6-184.4 días; ^h IC 95% = 124.8-141.2 días; ⁱ puntajes determinados desde los 4 a los 10 días; ^j puntajes determinados desde los 70 a los 140 días.

Las flechas indican los casos en que la información faltante de los resultados obtenidos por un tratamiento con inmovilización con yeso más ultrasonido fue estimada por los ensayos sobre el manejo de las fracturas con inmovilización con yeso aislada.

de cada participante, en cuanto a qué cantidad de tiempo ahorrado en la consolidación de la fractura podría ser considerado como de importancia clínica.

Revisión sistemática

Para evaluar los datos más importantes en disponibilidad, realizamos una revisión sistemática y un metaanálisis de algunos ensayos controlados y aleatorizados de relevancia, para determinar si los pulsos de ultrasonido de baja intensidad tienen alguna incidencia en el tiempo de consolidación de las fracturas. Investigamos en cinco bases de datos electrónicas (*Medline, Embase, The Cochrane Collection, HealthStar y Cinahl*) en búsqueda de ensayos sobre ultrasonido y consolidación de fracturas, en cualquier idioma, publicados entre 1966 y junio de 2004. Una búsqueda manual de algunas publicaciones seleccionadas desde 1996 hasta diciembre de 2000, así como el contacto con algunos expertos en el tema, facilitaron la identificación exhaustiva de todos los estudios relevantes.

Los ensayos seleccionados para la revisión cumplían con los siguientes criterios: inclusión de pacientes con madurez esquelética, de ambos sexos, con una o más fracturas; adjudicación aleatoria de los tratamientos; condición de enmascaramiento, tanto del paciente como del profesional a cargo de evaluar la consolidación de la fractura, así si se tratara de una sola persona o de más de una; administración de pulsos de ultrasonido de baja intensidad a por lo menos uno de los grupos de tratamiento, y

determinación del tiempo de consolidación de la fractura, sobre la base de la constatación radiográfica de la unión ósea de tres o de cuatro corticales del hueso. Dos investigadores, independientemente, aplicaron los criterios de selección a los trabajos a ciego y otorgaron un puntaje a los artículos seleccionados de acuerdo con su calidad metodológica. La validez individual de cada ensayo se estimó mediante la utilización de una escala de 5 puntos que evaluaba la calidad metodológica del estudio en cuanto a la apropiada adjudicación aleatoria y a ciego de sus participantes, tanto pacientes como profesionales; también se tuvieron en cuenta los abandonos de los estudios.¹⁴

Dos investigadores, independientemente, extrajeron la información de cada estudio elegible. Estos datos incluían la información demográfica, la metodología, los grupos de tratamiento, las intervenciones y los resultados primarios (tiempo de consolidación de la fractura definido mediante la constatación radiográfica de la unión ósea de tres o de las cuatro corticales del hueso). Todas las discrepancias fueron resueltas por consenso.

Para cada estudio calculamos las diferencias entre los grupos en términos de sus respectivos puntajes (modificaciones con respecto a los datos basales) y dividimos esta diferencia por la desviación estándar combinada. Este cálculo crea una medida del efecto adimensional (al cuantificar su magnitud en número de desvíos estándar), también denominada tamaño del efecto (TE), que permite la comparación y el agrupamiento entre los ensayos. Utilizamos un metaanálisis de efectos aleatorios, los

cuales son conservadores en cuanto a que consideran las diferencias entre los estudios y de cada estudio, al estimar el tamaño del efecto agrupado.

Para cuantificar la incongruencia entre los diferentes estudios^{15,16} se empleó la estadística I²: el porcentaje de variabilidad entre estudios se debe a auténticas diferencias entre los estudios (heterogeneidad), más que a errores de muestreo (probabilidad). Consideramos un valor mayor del 40% como reflejo de heterogeneidad sustancial. Nuestra decisión de agrupar los resultados de los diferentes estudios se basó sobre una prueba no significativa de heterogeneidad y sensibilidad clínica. Por ejemplo, la información de diferentes estudios sería agrupada si para su intervalo de población, intervenciones, resultados y metodologías, esperaríamos, más o menos, los mismos efectos del tratamiento. Exploramos la heterogeneidad mediante el análisis de subgrupos. Para cada valor de los resultados, el tiempo de consolidación de la fractura, informamos nuestra estimación del TE y del intervalo de confianza (IC) del 95% asociado.

Análisis económico

Nuestro análisis económico se realizó a partir del punto de vista del gobierno canadiense (específicamente del Ministerio de Salud de Ontario [MSO]) y de la sociedad.¹³ La perspectiva del MSO comprendía todos los costos directos de la asistencia sanitaria, mientras que la perspectiva de la sociedad incluía tanto los mencionados costos como los gastos personales y la pérdida de productividad. Los costos directos de la asistencia sanitaria fueron los recursos hospitalarios, los recursos del área quirúrgica, la medicación y los recursos y procedimientos pertinentes al ámbito del seguimiento ambulatorio. La pérdida de productividad fue estimada como proporcional al tiempo de ausentismo laboral asociado con cada estrategia terapéutica, sobre la base del correspondiente tiempo de consolidación de la fractura. Todos los costos se expresan en dólares canadienses (2003) a menos que se especifique lo contrario.

La utilización de los recursos por parte de los pacientes tratados por una fractura de tibia fue estimada sobre la base de los datos aportados por una revisión de la literatura relevante y de la consulta con un experimentado cirujano traumatólogo. Con el objeto de reducir la distorsión, decidimos *a priori* extraer datos sólo de estudios prospectivos originales. Por lo tanto, limitamos nuestras fuentes de datos a ensayos controlados y aleatorizados. Dos investigadores extrajeron independientemente la información de cada estudio en condiciones de participar. Los datos obtenidos incluían grupos de tratamiento, intervenciones, duración de la internación, índices de complicaciones (infección profunda, consolidación retrasada, pseudoartrosis, trombosis venosa profunda, síndrome compartimental, fallo del implante) y tiempo de consolidación de la fractura (tabla 1).

Realizamos un análisis económico de cuatro de las estrategias adecuadas para el tratamiento de las fracturas de la tibia, cerradas o expuestas tipo I: reducción incruenta e inmovilización con yeso; reducción incruenta e inmovilización con yeso más tratamiento ultrasónico concomitante; reducción abierta y fijación interna con enclavado endomedular no fresado, y reducción abierta y fijación interna con enclavado endomedular fresado. El tiempo de consolidación radiológica de la fractura fue considerado como la medida de efectividad. Para analizar todos los costos, empleamos un algoritmo (Data 4.0.7; TreeAge®). Dada la escasa información existente sobre el uso de la inmovilización con un

yeso asociada con ultrasonido para el tratamiento de las fracturas de la tibia de baja energía, recabamos la información faltante de los ensayos sobre el tratamiento incruento aislado, como se indica en la tabla 1. Debido a que existen indicios de que el uso de terapia ultrasónica como suplemento de la inmovilización con yeso mejora los resultados,^{12,17,18} creemos que esta presunción es conservadora. Realizamos el análisis de la sensibilidad mediante simulaciones Monte Carlo implementadas en modelos creados para ajustarse a las perspectivas tanto del MSO como de la sociedad.

Resultados

Ensayo

El índice de respuesta correspondió a 20 de 22 cirujanos ortopedistas (90.9%); 5 de 5 residentes en ortopedia del último año (100%) y 34 de 50 estudiantes de fisioterapia más avanzados (68.0%). La mayoría de estos estudiantes de fisioterapia (58.8%) y de los residentes y cirujanos ortopedistas (60.0%) entrevistados informaron tener confianza en la terapia ultrasónica como herramienta de ayuda para la consolidación de las fracturas en determinados casos. Sin embargo, la mayoría de los consultados no hacen uso de esta modalidad terapéutica (60.0% de los cirujanos y 88.2% de los fisioterapeutas); muchos cirujanos (32.0%) citaron la falta de pruebas con respecto a sus beneficios y la mayoría de los estudiantes de fisioterapia (58.8%) mencionaron su escasa accesibilidad, como impedimento predominante. El 32% de los cirujanos creía que el ultrasonido estaba contraindicado y era perjudicial para la consolidación de las fracturas, o bien que no tenía utilidad, y el 20.5% de los estudiantes de fisioterapia expresaron su convicción de que el ultrasonido estaba contraindicado y era, o podía llegar a ser, perjudicial para la curación del hueso. La mayoría de los residentes y cirujanos ortopedistas (52.0%), señalaron que una reducción en el tiempo de consolidación de las fracturas de 4 semanas podía ser de importancia clínica; por el contrario, la mayoría de los estudiantes avanzados de fisioterapia (64.7%) indicaron que una reducción de 2 semanas sería de importancia clínica.¹¹

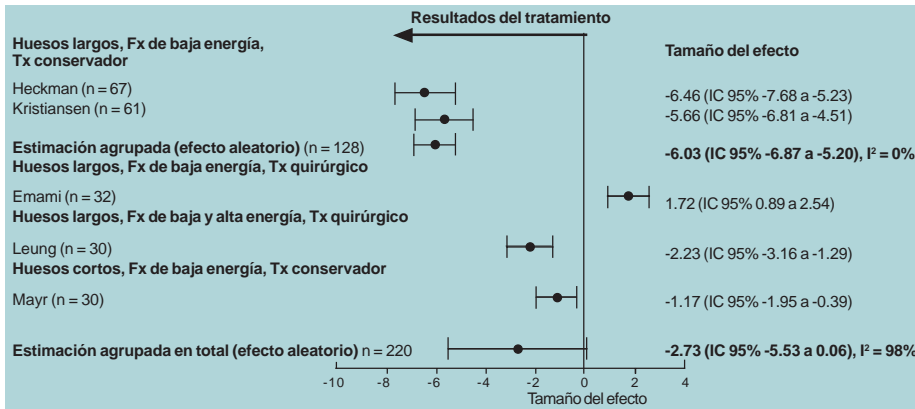
Revisión sistemática

Siete ensayos reunían nuestros criterios de elegibilidad.^{17,19,20-24} En cinco ensayos se encontró que el ultrasonido reducía el tiempo de consolidación de las fracturas de acuerdo con lo constatado en las radiografías simples^{17,19,22-24} y dos comunicaron resultados ambiguos.^{20,21} Uno de los estudios fue un análisis repetido de una información previamente comunicada¹⁷ y dos ensayos, que informaban sobre fracturas que habían tenido tratamiento quirúrgico previo con clavo endomedular, parecían proporcionar información sobre grupos que tenían datos en común.^{20,21} Al agruparlos, los resultados provenientes de los cinco estudios originales (tabla 2) encontraron una ventaja no significativa en el uso de pulsos de ultrasonido de baja intensidad para la consolidación de las fracturas con respecto al grupo placebo (TE = -2.73; IC 95% -5.53-0.06). Sin embargo, hubo heterogeneidad sustancial entre los ensayos (I² = 98%). Cuando se agruparon los resultados de dos estudios que informaban poblaciones similares (p. ej.: fracturas de baja energía de los huesos largos, con tratamiento conservador),^{19,22} la prueba de heterogeneidad fue de 0% y se encontró un TE significativo en favor de la terapia ultrasónica para reducir el tiempo de consolidación de las fracturas, en comparación con el placebo (-6.03;

Tabla 2. Características de los ensayos incluidos en la revisión sistemática.

Referencia	Localización de la fractura	Tamaño de la muestra*		Edad promedio ^a (años)	Tipo de trauma	Tipo de fractura*		Tiempo de curación**		Puntaje calidad
		Grupo tratamiento	Grupo control			Expuesta	Cerrada	Grupo tratamiento	Grupo control	
Mayr y col. ⁴²	Escafoides	15	15	37 ± 14	Baja energía	N/D	N/D	43 ± 11	62 ± 19	4/5
Kristiansen y col. ⁴⁰	Radio distal	30	31	Activo: 54 ± 3 Placebo: 58 ± 2	Baja energía	0	61	61 ± 3	98 ± 5	5/5
Heckman y col. ³⁹	Diáfisis tibial	33	34	Activo: 36 ± 2 Placebo: 31 ± 2	Baja energía	3 Tipo I	64	114 ± 8	182 ± 16	5/5
Emami y col.	Diáfisis tibial	15	17	37 ± 15	Baja energía	4 Tipo I	28	155 ± 22	125 ± 11	5/5
Leung y col.	Diáfisis tibial	16	14	35	Baja energía y alta energía	5 Tipo I 7 Tipo II 35 Tipo IIIa	13	80 ± 21	140 ± 31	5/5

^a Valores comunicados ± desvío estándar; * Número de fracturas; ** Días. El tiempo de consolidación de la fractura fue definido como el tiempo entre la iniciación del tratamiento hasta la remoción del yeso.



Fx = Fractura; Tx = Tratamiento

Figura 1. Efecto de la terapia ultrasónica sobre la consolidación de las fracturas.

IC 95% -6.87 a -5.20). Al convertir este TE en tiempo de consolidación (días), se obtiene una diferencia de 60 días entre los grupos ultrasonido y control.

Nuestro análisis agrupado incluía muy pocas fracturas como para hacer inferencias con respecto a los índices de retraso de consolidación, consolidación viciosa o pseudoartrosis. El reanálisis de los ensayos de Cook y col.,¹⁷ que examinó la relevancia de la terapia ultrasónica en las fracturas diafisarias de la tibia y del radio (n = 111), encontró que el tratamiento con ultrasonido resultaba en una tendencia hacia la reducción de la incidencia de la consolidación retrasada en las fracturas de la tibia, aunque esta diferencia no alcanzó significación estadística salvo en un subgrupo de pacientes que, o bien eran fumadores en el momento del estudio, o lo habían sido en los últimos 10 años (p = 0.02).

Análisis económico

Desde una perspectiva gubernamental, los costos asociados fueron en promedio \$ 4 630 (desvío estándar [DE] ± 1 815) para el tratamiento quirúrgico mediante enclavado endomedular fresado; de \$ 6 421 (DE ± 1 736) para el tratamiento quirúrgico mediante enclavado endomedular sin fresar; de \$ 6 390 (DE ± 1 745) para la inmovilización con yeso y de \$ 6 766 (DE ± 1 877) para la inmovilización con yeso y terapia ultrasónica asociada. Desde la perspectiva de la sociedad, los costos asociados fueron en promedio \$ 15 858 (DE ± 6 234) para el enclavado endomedular fresado; \$ 16 898 (DE ± 4 703) para la inmovilización con yeso y terapia ultrasónica asociada; \$ 19 834 (DE ± 5 468) para el tratamiento quirúrgico mediante enclavado endomedular sin fresar, y \$ 22 092 (DE ± 6 094) para el tratamiento incruento mediante el uso aislado de yeso.¹³

Discusión

Las percepciones sobre el uso del ultrasonido en la consolidación de las fracturas son disímiles. Una cantidad sustancial de profesionales cree que el ultrasonido está contraindicado para el tratamiento de las fracturas y a muchos de ellos les parece que no existían las pruebas suficientes como para promover el uso de esta modalidad terapéutica. Tales actitudes tienen sustento en la literatura y en los textos comunes de enseñanza.²⁵⁻³² Sin embargo, nuestra revisión sistemática actualizada sobre la terapia ultrasónica y la consolidación de las fracturas encontró fundamentos para esta modalidad, salvo en los casos de las fracturas diafisarias de la tibia con tratamiento quirúrgico, en las cuales los resultados fueron heterogéneos. Nuestro análisis económico sugiere que, desde la perspectiva del MSO, en la cual sólo se consideran los costos directamente derivados de la asistencia sanitaria, el tratamiento de las fracturas diafisarias de la tibia, cerradas o expuestas tipo I con enclavado intramedular fresado proporciona beneficios económicos considerables con respecto a otras estrategias terapéuticas en uso. Sin embargo, desde la perspectiva de la sociedad, que tiene en cuenta la pérdida de horas laborales, el tratamiento —ya sea con enclavado endomedular fresado o con inmovilización con yeso asociada con terapia ultrasónica— parece ofrecer beneficios sustanciales con respecto al enclavado endomedular no fresado y la inmovilización con yeso sola.¹³

Existen diversos puntos que aún resta resolver con respecto a la terapia ultrasónica en la consolidación de las fracturas para proporcionar mejor información a aquellos que están a cargo de su manejo en la práctica clínica. El número limitado de ensayos pequeños de los cuales se da parte en nuestro metaanálisis actualizado no permite la elaboración de conclusiones firmes. Del mismo modo, no se sabe hasta qué punto, en caso de que así sea, los parámetros para la estimación de los resultados que se utilizan en los ensayos aleatorios sobre el ultrasonido y la consolidación de las fracturas —unión de 3 o 4 corticales en las radiografías simples— se traducen en beneficios clínicos. En otras palabras, la reducción en el tiempo de consolidación de las fracturas atribuida al uso de terapia ultrasónica, de acuerdo con lo estimado por las radiografías simples, podría no traducirse en beneficios clínicos. El uso de las radiografías simples para estimar los resultados es aun más controvertido debido a la naturaleza subjetiva de estas mediciones. Los resultados de algunos estudios recientes encontraron que no existen escalas validadas que permitan al cirujano ortopeda cuantificar radiográficamente el grado de consolidación de las fracturas³² y el acuerdo entre los cirujanos cuando determinan el grado de consolidación de las fracturas en las radiografías simples es limitado.³³

Extrajimos la información de los resultados de algunos pequeños ensayos controlados y aleatorizados para la elaboración de nuestros modelos económicos; sin embargo, limitamos nuestra información a ensayos prospectivos; nuestras estimaciones acerca de los costos de tratamiento y de la falta de productividad son similares a las de otras comunicaciones.^{1,34-36} Sólo dos ensayos controlados y aleatorizados^{17,22} estaban disponibles como para estimar el alcance terapéutico de la inmovilización con yeso en combinación con terapia ultrasónica; así es como son factibles muchas presunciones. Con el objeto de proporcionar estimaciones conservadoras se utilizó información adicional proveniente de ensayos sobre la inmovilización con yeso sola; de este modo, fue posible atribuir las probabilidades faltantes de la inmovilización con yeso en combinación con ultrasonido. La validez de esta presunción es incierta; existen algunos indicios que sugieren que el suplemento con terapia ultrasónica podría reducir sustancialmente el índice de complicaciones asociado con el uso de la inmovilización con yeso sola.^{17,18}

Extrajimos la información de los resultados de algunos pequeños ensayos controlados y aleatorizados para la elaboración de nuestros modelos económicos; sin embargo, limitamos nuestra información a ensayos prospectivos; nuestras estimaciones acerca de los costos de tratamiento y de la falta de productividad son similares a las de otras comunicaciones.^{1,34-36} Sólo dos ensayos controlados y aleatorizados^{17,22} estaban disponibles como para estimar el alcance terapéutico de la inmovilización con yeso en combinación con terapia ultrasónica; así es como son factibles muchas presunciones. Con el objeto de proporcionar estimaciones conservadoras se utilizó información adicional proveniente de ensayos sobre la inmovilización con yeso sola; de este modo, fue posible atribuir las probabilidades faltantes de la inmovilización con yeso en combinación con ultrasonido. La validez de esta presunción es incierta; existen algunos indicios que sugieren que el suplemento con terapia ultrasónica podría reducir sustancialmente el índice de complicaciones asociado con el uso de la inmovilización con yeso sola.^{17,18}

Conclusión

Encontramos evidencia proveniente de algunos pequeños ensayos aleatorizados de que el ultrasonido de baja intensidad podría reducir considerablemente el tiempo de consolidación de las fracturas, particularmente en el caso de fracturas con tratamiento no quirúrgico. La incertidumbre persiste con respecto al uso del ultrasonido en el tratamiento de las fracturas de tibia. Dado lo controvertido que es el uso de la terapia ultrasónica para la consolidación de las fracturas y los beneficios potenciales sugeridos por estos pequeños ensayos se deduce que se necesita un gran ensayo clínico definitivo para proporcionar adecuada información sobre este tema.

Los autores manifiestan que “no se recibieron fondos para la elaboración de este manuscrito. El Dr. Busse recibe fondos de los Institutos Canadienses de Premios para Becarios de Investigación en Salud. El Dr. Mohit Bhandari es patrocinado, en parte, por una Beca Científica Clínica del Departamento de Clínica Epidemiológica y Bioestadística de la Universidad McMaster”.



Más información en www.siicsalud.com bibliografía, especialidades médicas relacionadas con el artículo, otros trabajos del autor y artículo completo en inglés (full text).

Perfil clínico e imunológico das manifestações alérgicas respiratórias em pacientes infectados com HTLV-1

Clinical and immunological profile of respiratory allergic manifestations in patients infected with HTLV-1

Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, Salvador, Brasil



Adelmir Souza-Machado, Columnista Experto de SIIC
Professor Adjunto de Farmacologia, Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, Salvador, Brasil
Página del autor: www.siiisalud.com/dato/dat048/06511001a.htm



Artículo breve escrito por el autor para la edición en papel. El artículo amplio se publica en SIIC. En Internet: www.siiisalud.com/des/des048/06511001.htm

Abstract

Objective: To review the main characteristics of HTLV-1 infection and its influence upon the immune response type 2 in atopic individuals. **Methods:** This review was made by means of bibliographic rising of data files obtained through Medline and Lilacs from 1980 to 2005. **Results:** The HTLV-1 is a retrovirus which functionally alters the cells of the immune system. The antiviral immune response and its modulatory responses are mainly regulated by means of the tax gene. The HTLV-1 has a tropism for CD4⁺ T-lymphocyte, promotes proliferation of this group of cells spontaneously and increases IFN production. The HTLV-1 infection, polarizes the immune response towards a type 1 response and reduces IL4 production, IgE and the immediate skin reactivity. The allergic and parasitic diseases are predominantly characterized by immunologic manifestations type 2, enhanced IL4 and activation of mast cells and eosinophils. The HTLV-1 infected individuals show a strong type 1 immune response therefore are susceptible to acquire helminthic infestation, but may inhibit allergic manifestations. **Conclusions:** The immune response against HTLV-1 with increased IFN production is unable to eliminate the virus, but promotes enough disturbances to suppress immune response type 2 in atopic individuals.

Key words: retrovirus, HTLV-1, asthma, rhinitis, skin reactivity, cytokines

Resumo

Objetivos: Revisar as principais características da infecção pelo HTLV-1 e sua influência sobre a resposta imune tipo 2 em indivíduos atópicos. **Métodos:** A revisão foi feita a partir de estudos identificados em base de dados MedLine e Lilacs no período de 1980 a 2005. **Resultados:** O vírus HTLV-1 é um retrovírus que altera funcionalmente células importantes do sistema imune. A resposta imune antiviral e suas conseqüências moduladoras são reguladas principalmente através do gene viral tax. O HTLV-1 tem tropismo por linfócitos T CD4⁺ e CD8⁺, promove a proliferação espontânea destas células e a elevada produção de IFN. Na infecção pelo HTLV-1, a polarização Th1 da resposta imune reduz a produção de IL4, IgE e a reatividade cutânea imediata. As doenças alérgicas e parasitárias caracterizam-se por manifestações imunológicas predominantemente do tipo 2 com elevação de IL4 e ativação de mastócitos e eosinófilos. Indivíduos infectados com o vírus HTLV-1 por apresentarem forte resposta imune do tipo 1 são mais susceptíveis a infestações por helmintos mas podem atenuar as manifestações alérgicas. **Conclusão:** A resposta imune contra o HTLV-1 com elevada produção de IFN é ineficaz para a eliminação do vírus, mas promove alteração suficiente para supressão da resposta imune tipo 2 em um subgrupo de indivíduos atópicos.

Palabras clave: retrovírus, HTLV-1, asma, rinite, reatividade cutânea, citocinas

Introdução

O vírus linfotrópico humano tipo 1 (HTLV-1) é um retrovírus que altera funcionalmente células que são importantes para a imunorregulação do sistema imune. Inicialmente, o HTLV-1 infecta linfócitos T e se incorpora ao genoma celular; em seguida as proteínas regulatórias alteram as vias de ativação e morte celular facilitando a progressão da doença; finalmente o HTLV-1 induz uma forte resposta antiviral, incapaz entretanto de eliminá-lo.

O genoma do HTLV-1 contém 3 genes estruturais *gag*, *pol* e *env* e dois regulatórios (*tax* e *rex*). Os genes *tax* e *rex* regulam a transativação da replicação viral e regulam a expressão das proteínas virais.¹ O HTLV-1 tem tropismo por linfócitos T CD4⁺, mas também pode infectar linfócitos T CD8⁺;² gera uma resposta predominante do tipo 1, com produção elevada de IFN γ , TNF α , MIP-1 α e -1 β .^{3,4} Os linfócitos T CD4⁺ infectados apresentam atividade de aderência ao endotélio e de migração através das membranas basais aumentadas.⁵ Do ponto de vista clínico, a infecção pelo HTLV-1 pode causar malignidades hematológicas - leucemia/linfoma de células T do adulto (ATLL) - e doenças neurológicas - paraparesia espástica tropical/mielopatia associada ao HTLV-1 (HAM/TSP) em uma minoria dos infectados.⁶

As doenças alérgicas e parasitárias caracterizam-se por manifestações imunológicas predominantemente do tipo 2 com elevação de IL4 e ativação de mastócitos e eosinófilos.⁷ Moléculas bivalentes de IgE acopladas a superfície de mastócitos e basófilos promovem a liberação de histamina e outros mediadores a partir destas células. A IL4 e a histamina suprimem a produção de IL2, IFN γ e IL12.^{8,9}

Citocinas produzidas pelos diferentes subgrupos de linfócitos -Th1/Th2, exercem função regulatória antagonista da resposta imune.^{7,9-11} Indivíduos infectados com o vírus HTLV-1, por apresentarem forte resposta imune do tipo 1, podem estar susceptíveis a doenças autoimunes e inflamatórias. Como esta forte resposta tipo 1 pode inibir a produção de citocinas por células Th2, indivíduos infectados pelo HTLV-1 são mais susceptíveis a doenças causadas por helmintos e podem ter reduzidas as manifestações de natureza alérgica. Este estudo tem como objetivo, revisar os principais aspectos clínicos e imunológicos da relação entre atopia e infecção pelo HTLV-1.

Ação do HTLV-1 sobre os diferentes grupos celulares

O vírus HTLV-1 infecta preferencialmente linfócitos T CD4⁺, porém outros grupos celulares estão envolvidos tais como linfócitos T CD8⁺ e células NK.^{12,13} Além destas células observou-se a susceptibilidade de células epiteliais e dendríticas tornarem-se infectadas pelo HTLV-1 *in vitro*.¹⁴⁻¹⁶

As células dendríticas são células apresentadoras de antígenos que tem a capacidade de estimular linfócitos T CD4⁺ e CD8⁺. Em alguns estudos *in vitro* e *in vivo* nas quais estas células foram

Recepción: 19/1/2006 - Aprobación: 8/2/2006

Enviar correspondência a: Adelmir Souza-Machado, Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública 41.815-090 Salvador, Bahia, Brasil.

infectadas com o HTLV-1, houve a apresentação do antígeno viral a linfócitos proliferando linfocitária.^{15,16} Pode haver também reconhecimento de células T CD4⁺ por linfócitos autólogos levando a ativação e proliferação destas células.¹² Todavia, estas não parecem ser as vias preferenciais de ativação e proliferação celular para este tipo de infecção.

A infecção pelo vírus HTLV-1 gera uma proliferação de linfócitos T, produção espontânea elevada de IFNgama, TNFalfa, e IL6,^{3,4} e há uma redução nos níveis de IL-4.^{17,18} Citocinas do tipo Th1, especialmente o IFNgama, são essenciais para a função citotóxica adequada das células T,¹⁹ e modulam negativamente a resposta Th2, enquanto a IL4 e IL10 suprimem a resposta Th1 e regulam negativamente a ação do IFNgama sobre as células Th2.^{18,20}

Wu e colaboradores²¹ examinaram as alterações de subgrupos de linfócitos T de memória e células NK do sangue periférico de pacientes com HTLV-1 em relação aos seus respectivos receptores de superfície, utilizando a técnica de citometria de fluxo. Alguns receptores de linfócitos T CD4⁺ ativadas apresentavam características dos dois clones Th1 e Th2.²¹ Em um outro estudo, Yoshie e colaboradores²² demonstraram que células T imortalizadas frequentemente expressavam CCR4, molécula correlacionada com a produção seletiva Th2. A produção de citocinas do tipo 2 por linfócitos T infectados pelo HTLV-1 pode contribuir para o desvio da resposta imune e evasão viral *in vivo*. Todavia, é amplamente documentado que as respostas imunes no curso da infecção pelo HTLV-1 são caracterizadas por um aumento de citocinas Th1. Em comparação com indivíduos não infectados, existe na infecção pelo HTLV-1 forte predominância da síntese de TNFalfa e IFNgama em relação a IL4, IL5 e IL10. Estes dados são observados em portadores do HTLV-1 e HAM/TSP.¹⁸ A mielopatia associada ao HTLV-1 (HAM/TSP) é caracterizada por infiltração perivascular inflamatória com desmielinização.²³ Grandes quantidades de células T CD8⁺ citotóxicas circulantes produtoras de IFNgama são encontradas no sangue periférico de pacientes com HAM/TSP e estas estão positivamente correlacionadas com a carga viral, porém esta correlação não foi observada em portadores assintomáticos do vírus.²⁴ Além disso, Wu e colaboradores observaram que o percentual de células NK maduras estava reduzido em pacientes com HAM/TSP quando comparados a controles não infectados, evento este que poderia estar relacionado a persistência da infecção viral.²¹

Características da produção de citocinas durante a infecção pelo HTLV-1

Citocinas do tipo Th1, especialmente o IFNgama, são essenciais para a função citotóxica das células T,¹⁹ por outro lado a IL4 e IL10 desempenham papel crucial para a resposta imune do tipo 2 e para a regulação negativa da ação do IFNgama.^{18,20} Esta polarização da resposta imune pode ser observada nas infecções pelo HIV em que a progressão para SIDA parece estar associada a uma mudança do perfil Th1 para Th2 em um subgrupo de pacientes.²⁹ Drogas anti-virais em pacientes com HIV restauram a resposta tipo 1, evidenciada pelo aumento da produção de IFNgama e redução da IL10.³⁰

A IL 10 é reconhecida como uma inibidora potente de citocinas pró-inflamatórias e da polarização Th1 *in vitro* e *in vivo*.^{31,32} Experimentos *in vitro* têm evidenciado que linfócitos T não estimulados de pacientes com HTLV-1 secretam grandes quantidades de IFNgama, sendo observados dois padrões de produção (alta e baixa).¹⁸ A adição de IL10 à cultura de células periféricas do sangue de indivíduos com infecção pelo HTLV-1 modula negativamente a produção de IFNgama, porém o efeito regulador mais intenso sobre as células infectadas só foi observado com concentrações elevadas da IL10. Em culturas de células de indivíduos controles soronegativos, estimuladas com PPD, observou-se grande inibição do IFNgama com doses de muito menores.¹⁸

Van den Broek e colaboradores³¹ estudaram a resposta imune na infecção pelo vírus da vacina em camundongos deficientes de IL12, IFNgama, IL4, e IL10. Os camundongos deficientes de IL4 e IL10 foram mais resistentes a infecção viral e a ausência de IL10 contribuiu para uma resposta anti-viral mais eficiente do que a ausência de IL4. Neste mesmo experimento, um

subgrupo de camundongos imunocompetentes infectados com vírus vacína expressando gene para IL4, apresentou uma redução da resposta citotóxica mediada por linfócitos CD8⁺. Estes achados corroboram o efeito modulador destas citocinas na resposta imune antiviral.³¹

A proteína viral *tax* do HTLV-1 aumenta a expressão de IL4 em células T ativadas nas fases iniciais de infecção.³³ Nesta fase, o aumento da IL4 e de outros genes podem facilitar a infecção e acelerar a proliferação de linfócitos.^{33,34} Outras citocinas com perfil Th2 (IL5 e IL10) também podem ser observadas em sobrenadantes de cultura de células de portadores assintomáticos do HTLV-1.¹⁸ Essas observações sugerem que clones de células Th2 também são estimulados, pela própria disregulação da resposta imune ou na tentativa de modular negativamente a ativação dos linfócitos T.³³

A IL-5 é uma potente indutora de eosinofiloiose e responsável por várias funções eosinofílicas. A persistente infiltração de eosinófilos na mucosa respiratória contribui para a fisiopatologia das doenças alérgicas tais como as rinosinusites e a asma.³⁴ Todavia, nem toda infiltração eosinofílica é de origem alérgica ou depende da ação da IgE.^{34,35}

Em indivíduos com HTLV-1 a proteína viral *tax* pode regular a expressão de IL5 em células Th2 ou células leucêmicas transformadas, de forma que a presença de IL5 e a eosinofilia podem ser observadas em pacientes com HTLV-1/ATL.^{35,36}

As quimiocinas RANTES e eotaxina são potentes quimioatratantes para eosinófilos, linfócitos e monócitos, contudo a eotaxina é a mais específica para migração de eosinófilos.³⁴ Indivíduos alérgicos apresentam maior número de células subepiteliais expressando esta quimiocina (eotaxina- RNAm) quando comparados a controles. Além disso, foi observada uma forte associação entre eotaxina expressada em células subepiteliais e o número de eosinófilos.³⁴ Estudos *in vitro* têm demonstrado que a presença de IFNgama inibe a síntese de eotaxina e a eosinofilia.³⁷⁻³⁹

O TNFalfa isoladamente é capaz de estimular a produção de eotaxina e este efeito é potencializado na presença de IL4. Experimentos com células epiteliais brônquicas humanas mostraram que a produção de RANTES pelo TNFalfa aumentou na presença de IFNgama de modo dose dependente, sem alterar a produção de eotaxina.³⁸ Em indivíduos com elevada produção de IFNgama e TNFalfa, como na infecção como HTLV-1, é possível que a migração eosinofílica seja mínima e ocorra independentemente de eotaxina, talvez estimulada preferencialmente por RANTES.³⁵⁻³⁹ Observa-se portanto que a estimulação das respostas imunes Th1 e Th2 não pode ser considerada mutuamente excludente; os dois subgrupos celulares podem cooperar para gerar uma inflamação eosinofílica.⁴⁰

Supressão da produção de IgE e da reatividade cutânea

Um dos mais poderosos mecanismos efetores do sistema imune é a reação iniciada nos tecidos pela ação da IgE sobre os mastócitos e sobre os basófilos circulantes. Quando o antígeno se liga a moléculas de IgE pré-fixadas à superfície destas células, há uma liberação de vários mediadores que estão envolvidos no mecanismo de defesa contra agentes infectantes, mas quando disregulados levam ao aparecimento de reações de hipersensibilidade imediata com dano aos nossos próprios tecidos. A IgE elevada tem sido identificada como o maior fator de risco para asma.⁴¹ Em coortes de crianças asmáticas os níveis de IgE foram associados ao diagnóstico de asma e hiperreatividade brônquica. Desta forma, a IgE pode ser considerada uma molécula essencial para o desenvolvimento de inflamação em vários sistemas. A principal função protetora da IgE é a erradicação de helmintos.

A IgE regula positivamente os receptores FcεRI e FcεRII (CD23) da membrana celular de mastócitos e de vários outros grupos celulares.⁴² Os mastócitos são células muito sensíveis a ativação pelo receptor de alta afinidade FcεRI; apenas 10³ receptores ocupados seriam necessários para a completa ativação e a liberação de histamina, mediadores neoformados e citocinas.^{42,43}

O FcεRII (CD23) ligado a célula está elevado em indivíduos atópicos e durante as exacerbações da doença. Ao contrário, na remissão da doença alérgica e na presença de IFNgama

observa-se a queda dos níveis de CD23.⁴⁴ Em monócitos e macrófagos o CD23 influencia atividades tais como citotoxicidade contra parasitos, libera mediadores e regula a síntese de IgE.⁴⁵

O IFNgama inibe o CD23 de modo dose dependente. Matsumoto e colaboradores avaliaram os níveis de CD23 solúvel e IgE em indivíduos com HTLV-1 comparados a um grupo controle não-infectado. Os autores observaram decréscimo dos níveis de IgE e CD23 solúvel no grupo infectado quando comparado ao controle.⁴⁵ Em indivíduos assintomáticos infectados com o HTLV-1 tem sido observada a redução dos níveis de IgE total e específica para antígenos de *Dermatophagoides pteronissynus* e *farinae*.⁴⁶ Em pacientes com HAM/TSP em que a polarização Th1 é mais intensa do que nos portadores assintomáticos, a redução da IgE é ainda mais pronunciada.⁴⁶

A infecção pelo helminto *Strongyloides stercoralis* deflagra uma resposta imune tipicamente Th2, caracterizada por eosinofilia e elevados níveis de IgE. Vários autores têm estudado a associação entre HTLV-1 e a co-infecção causada pelo *Strongyloides stercoralis*.^{25,48-51} Porto et al.⁵¹ avaliaram a resposta imune humoral de indivíduos com HTLV-1 co-infectados com *Strongyloides stercoralis* comparados a um grupo somente infectado pelo *Strongyloides stercoralis* e observaram um decréscimo dos níveis de IgE específica para o parasito assim como da reatividade cutânea aos testes de leitura imediata nos indivíduos co-infectados com HTLV-1. Em um outro estudo, Satoh e colaboradores²⁵ estudaram indivíduos parasitados pelo *S. stercoralis* co-infectados ou não com HTLV-1, tratados com albendazol e observaram que os pacientes com *S. stercoralis* co-infectados pelo HTLV-1 exibiam não só níveis mais reduzidos de IgE específica para o parasito, como menor índice de cura quando comparados aos grupo sem HTLV-1. Nos pacientes co-infectados não curados houve também maior frequência da expressão de IFNgama em células mononucleares. Além disso os casos de hiperinfecção com *S. stercoralis* são mais frequentes em pacientes co-infectados com o HTLV-1.^{58,61} Estes resultados demonstram que em pacientes com estrogiloidíase a infecção persistente com o HTLV-1 suprime a resposta imune tipo 2, afeta a imunidade específica ao *S. stercoralis*, reduz a eficácia terapêutica e aumenta a frequência de aparecimento de formas graves e disseminação de estrogiloidíase.⁴⁹⁻⁵¹

Horiuchi et al.⁴⁶ compararam a expressão de IFNgama e IL4 em pacientes com esclerose múltipla, mielite aguda alérgica, HTLV-1 (portadores assintomáticos e HAM/TSP) e outras doenças neurológicas. A regulação da resposta imune nos indivíduos com HTLV-1 e esclerose múltipla estava associada a uma maior razão intracelular de IFNgama/IL4 em linfócitos T CD4⁺. Nos pacientes com HTLV-1 esta relação elevada deveu-se a uma redução significativa do percentual de células T CD4⁺ que expressavam IL4. O aumento da razão intracelular de IFNgama/IL4 indica que a resposta imune predominantemente tipo 1 reduz a produção de IL4. Neste mesmo estudo, em pacientes com HTLV-1, os níveis de IgE sérica mostraram-se bastante reduzidos, principalmente naqueles com HAM/TSP, em comparação aos demais subgrupos.⁴⁶

No modelo de doença alérgica, a polarização Th2 faz-se principalmente às custas de uma deficiência de IFNgama e produção aumentada de IL4.⁵³ Pacientes infectados pelo HTLV-1, produzem mais IFNgama, produzem menos IL4 e IgE e, têm menor reatividade aos testes cutâneos de hipersensibilidade imediata.^{18,46,50,22} Estas características podem conferir proteção contra as manifestações de atopia. Souza-Machado et al observaram que a frequência de atopia e reatividade cutânea a aeroalérgenos estavam reduzidas em portadores do HTLV-1 quando comparados a controles não infectados. A infecção pelo HTLV-1 foi protetora (RP = 0.44; p < 0.005) contra atopia neste subgrupo de indivíduos.⁵³

Discussão integrada e comentários finais

O HTLV-1 é um retrovírus de DNA que infecta preferencialmente linfócitos T do tipo CD4⁺, mas que também pode infectar outros subgrupos de células do sistema imune e células epiteliais.

Citocinas do tipo Th1, especialmente IL12 e IFNgama, são essenciais para função citotóxica adequada das células T¹⁹ e modulam negativamente a resposta Th2, enquanto IL4 e IL10

suprimem a resposta Th1 e regulam negativamente a ação do IFNgama sobre as células Th2.¹⁸ As doenças alérgicas e parasitárias caracterizam-se grosseiramente por manifestações imunológicas predominantemente do tipo 2 com elevação de IL4 e ativação de mastócitos e eosinófilos.^{7,41} Em pacientes co-infectados com HTLV-1 e helmintos foi claramente observado a susceptibilidade destes pacientes a aquisição de parasitoses, falência terapêutica e formas graves ou disseminadas de infestação.^{25,49-52} Desta forma dever-se-ia esperar que houvesse supressão da resposta imune tipo 2 e redução da gravidade da asma em pacientes atópicos. Todavia, existem evidências de que a resposta imune tipo 2 pelo HTLV-1 possa exacerbar ou perpetuar algumas formas de asma. A observação de que pacientes com HTLV-1 podem cursar com manifestações respiratórias sugestivas de rinite e asma brônquica alérgicas desperta grande interesse no mecanismo regulador dessa associação.⁵³⁻⁵⁵ O caso índice para a nossa coorte⁵⁵ tratou-se de uma paciente de 45 anos com sintomas pronunciados de rinite e asma brônquica, sem sinais de mielopatia, que apresentava laboratorialmente testes cutâneos de leitura imediata para aeroalérgenos positivos, elevados níveis de IgE total e específica para *Dermatophagoides pteronissynus*, *D. farinae* e *Blomia tropicalis*, associados a produção bastante aumentada de IFNgama, TNFalfa, IL5 e IL10. Embora seu estado de infecção tenha sido identificado há no mínimo 5 anos, o estímulo imunológico predominante tipo 1 não foi suficiente para suprimir a resposta tipo 2 e a gravidade dos sintomas de rinite e asma, naquela paciente.

Ainda que não tenha sido amplamente aceito, em modelo experimental, tem sido descrito que a coexistência de respostas Th1 e Th2 concorre para maior estímulo inflamatório na asma, por potencialização da resposta tipo 2.⁴⁰

A infecção por helmintos deflagra uma resposta tipicamente Th2, caracterizada por eosinofilia e elevados níveis de IgE. Vários autores tem observado que indivíduos com HTLV-1 co-infectados pelo *Strongyloides stercoralis* apresentam redução da resposta imune ao parasito, evidenciada pela redução das citocinas Th2, dos níveis de IgE específica contra o parasito e da reatividade cutânea aos testes de leitura imediata (SPT).^{50,51}

Souza-Machado et al⁵³ observaram que a frequência de atopia e reatividade cutânea a aeroalérgenos comuns na região Nordeste do Brasil estava reduzida a metade em indivíduos atópicos com manifestações de rinite e asma infectados com HTLV-1, quando comparados a controles atópicos não infectados. A infecção pelo HTLV-1 constituiu-se fator protetor para reatividade cutânea em modelo de regressão logística, neste grupo de indivíduos (RP = 0.44).

Conceitualmente, alergia caracteriza-se por uma resposta imune aberrante a determinado estímulo antigênico. Embora tenha sido observado que a reatividade cutânea a alérgenos está reduzida em uma proporção elevada dos indivíduos com HTLV-1,⁵³ a melhor avaliação da produção de citocinas tais como IFNgama, IL5 e IL10, e da capacidade moduladora da IL10 naqueles indivíduos com história de atopia, SPT positivos e IgE específica para *D. pteronissynus* constitui-se em uma etapa crucial para o melhor entendimento deste fenômeno.

A associação entre dois mecanismos de resposta imune com elevado perfil inflamatório e persistente, não tem sido descrita – atopia em indivíduos portadores sadios do HTLV-1, na literatura mundial. A co-existência destes fenômenos reforça a hipótese de que estímulos pró-inflamatórios Th1, em um subgrupo de indivíduos, podem exacerbar a resposta Th2, tornando ambas deficientes e lesivas se não adequadamente reguladas por mecanismos intrínsecos e ainda parcamente esclarecidos.



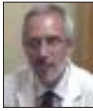
Más información en www.siicsalud.com bibliografía completa, especialidades médicas relacionadas con el artículo, otros trabajos del autor.

Eficacia del tratamiento con análogos de la somatostatina en los tumores neuroendocrinos del tubo digestivo

Treatment effectiveness of somastatine analogues in neuroendocrine tumors of the digestive tract

(especial para SIIC © Derechos reservados)

“Los pacientes que más se benefician con el tratamiento con octreotide son los que tienen tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos funcionantes originados en el intestino anterior y medio.”



Entrevista exclusiva a

Enrique Roca

Jefe de la Sección Oncología

Hospital de Gastroenterología “Dr. Carlos B. Udaondo”, Buenos Aires, Argentina

Página del autor: www.siic.salud.com/dato/dat046/05n29012a.htm

Introducción

El manejo de los tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos (TNE-GEP) constituye un campo en gran expansión, heterogéneo y complejo. Su complejidad se debe al gran abanico de enfermedades tumorales que confluyen en este diagnóstico, con un amplio rango de alteraciones genéticas, conductas biológicas, diferentes pronósticos y evolución, y las muy variadas estrategias terapéuticas posibles. La determinación del grado de malignidad de un TNE-GEP individual puede ser difícil y requiere un patólogo entrenado, examen inmunohistoquímico y datos de la evolución clínica.

Los TNE-GEP representan menos del 2% de todos los tumores gastrointestinales. El mayor subgrupo, el de los tumores carcinoides del intestino delgado, tiene una incidencia de 2.0 a 2.4 por 100 000 habitantes (se han publicado datos de incidencia, en series basadas en autopsias, de 8.4 por 100 000).

Los aportes científicos recientes para la comprensión y el tratamiento de los TNE-GEP son muy grandes. Quizá su subdivisión –de acuerdo con la reciente clasificación de la OMS– en tumores neuroendocrinos bien diferenciados, carcinomas neuroendocrinos bien diferenciados y tumores escasamente diferenciados sea uno de los pasos más importantes para encontrar un lenguaje común y avanzar con mayor claridad en la investigación de opciones terapéuticas.

Las estrategias diagnóstico-terapéuticas en estos tumores están variando y variarán mucho más en el futuro próximo. Para el manejo de los pacientes con TNE se hace imprescindible la conformación de equipos multidisciplinarios con endocrinólogos, gastroenterólogos, cirujanos, patólogos, especialistas en medicina nuclear y en medicina paliativa y oncólogos, que trabajan juntos en el diagnóstico y tratamiento y expanden las áreas de investigación clínica.

¿Cuál es la experiencia en el tratamiento de los tumores neuroendocrinos del tracto gastrointestinal con análogos de la somatostatina?

Los análogos de la somatostatina pueden controlar la hipersecreción de los TNE que expresan receptores de la somatostatina. Los síntomas clínicos relacionados con la hipersecreción pueden ser controlados por la administración prolongada de alguno de los análogos de la somatostatina actualmente disponibles. Además, estos agentes pueden ejercer alguna acción antiproliferativa. Los TNE gastroenteropancreáticos (TNE-GEP) pueden expresar múltiples subtipos de los receptores de la somatostatina, pero el subtipo 2 (sst2) del receptor está presente en más del 80% de estos tumores. El octreotide y lanreotide han sido registrados para el control de los síntomas hormonales en pacientes con TNE-GEP en la mayoría de los países. Los pacientes que más se benefician



con el tratamiento con octreotide son los que tienen TNE-GEP funcionantes originados en el intestino anterior y medio. Otros TNE funcionantes (glucagonomas, vipomas y, en menor grado, gastrinomas e insulinomas metastásicos) son candidatos a tratamiento con octreotide.

El tratamiento con análogos de la somatostatina puede generar efectos adversos: los más comunes son náuseas, dolor abdominal, esteatorrea y flatulencias. Estos síntomas comienzan dentro de las primeras horas luego de la

inyección subcutánea inicial, son dependientes de la dosis y usualmente desaparecen espontáneamente dentro de las primeras semanas de tratamiento. El riesgo de desarrollar litiasis vesicular en pacientes con TNE que reciben tratamiento con análogos de la somatostatina es casi del 50%. Sin embargo, sólo el 1% de los pacientes presentan síntomas que requieren colecistectomía.

¿Considera que pueden utilizarse los análogos de la somatostatina en los tumores carcinoides?

Sí. El uso preoperatorio de los análogos de la somatostatina es crítico para la prevención de la “crisis carcinóide” en pacientes con carcinomas neuroendocrinos bien diferenciados (carcinoides) con metástasis hepáticas (y síndrome carcinóide). En la práctica diaria no se valora adecuadamente el riesgo de crisis carcinóide desencadenada por la inducción anestésica, por la administración de quimioterapia, por el estrés, etc. El uso de octreotide antes de procedimientos invasivos es importante para prevenir la crisis carcinóide. En pacientes que reciben tratamientos con análogos de acción prolongada, una dosis suplementaria de octreotide de 250 a 500 μ g debería ser dada una o dos horas antes del procedimiento. En una cirugía de emergencia en pacientes con TNE que nunca recibieron octreotide, 500 a 1 000 μ g de octreotide en bolo endovenoso (o 500 μ g subcutáneos) deberían ser dados antes del procedimiento. La dosis recomendada de octreotide para la crisis carcinóide con hipotensión es de 500 a 1 000 μ g en bolo endovenoso, repetida cada 5 minutos hasta que se logre el control de los síntomas. Una alternativa es administrar una dosis en bolo más una infusión intravenosa continua de octreotide (50 a 200 μ g/hora). La dosis posoperatoria debería ser de 50 a 200 μ g en 24 horas.

¿Cuál es el esquema terapéutico recomendado en el caso del octreotide?

La forma óptima de usar octreotide es iniciar el tratamiento con inyecciones subcutáneas de octreotide de acción corta por 3 a 7 días, para evaluar la tolerabilidad, antes de administrar octreotide de acción prolongada. Las inyecciones subcutáneas de octreotide de acción corta deberían mantenerse durante 14 días después de la inyección del octreotide de acción prolongada, dado



que los niveles terapéuticos de éste no se alcanzan hasta después de ese lapso. Después de comenzar un tratamiento con análogos de acción prolongada, el octreotide de acción corta debería ser evaluado como medicación de rescate para optimizar el control de los síntomas.

La dosis inicial de octreotide de acción corta varía entre 100 y 500 μ g subcutáneos, 2 a 4 veces por día. Una manera razonable de comenzar el tratamiento es con octreotide de acción corta subcutáneo 100 a 150 μ g tres veces por día. Se puede titular la dosis, para un máximo control de síntomas, duplicándola en intervalos de 3 a 4 días. La mayoría de los pacientes recibirá, entonces, una dosis de 20 μ g de análogos de acción prolongada, y se podrá escalar hasta una dosis de 20 a 60 μ g cada 8 días.

¿Puede utilizarse el octreotide en todos los pacientes con tumores neuroendocrinos del aparato digestivo?

No es claro el beneficio del octreotide en pacientes con Octreoscan negativo y en aquellos con TNE no funcionantes. En pacientes con TNE que serán sometidos a terapia prolongada con análogos de la somatostatina, una colecistectomía debería hacerse, si el paciente va a cirugía abdominal por algún motivo, dado que se producen cálculos vesiculares, inducidos por los análogos, en 50% de los pacientes.

¿Existen datos del uso de los análogos de la somatostatina en otros tumores del aparato digestivo?

Otra indicación terapéutica estándar para la administración de análogos de la somatostatina en tumores digestivos no TNE consiste en el uso paliativo de estas drogas en obstrucción intestinal tumoral no pasible de cirugía y en el manejo de fístulas digestivas posoperatorias.

¿Cuál es el resultado del tratamiento con octreotide en el síndrome de Zollinger-Ellison?

El 90% de los pacientes con gastrinomas tratados con octreotide (en la mayoría de los casos, de acción corta, con dosis de 100 a 1 500 μ g/día) tuvo una buena respuesta clínica con control de la hipersecreción gástrica del dolor y la diarrea. Se obtuvo, también, una significativa caída en el nivel de gastrina sérica y en la secreción ácida basal. Sin embargo, el octreotide tiene un papel aún indefinido en pacientes con gastrinomas a causa de la eficiencia y de la mayor conveniencia de las drogas inhibitoras de la bomba de protones, de uso oral. El desarrollo de análogos de la somatostatina de acción prolongada y su combinación con interferón y otros tratamientos podría agregar beneficio a este grupo especial de pacientes.



Información adicional en www.siicsalud.com/dato/dat046/05n29012.htm

Neutropenia y síndrome febril en pacientes pediátricos oncológicos. Factores de riesgo y tratamiento antibiótico ambulatorio

Febrile syndrome and neutropenia in oncological pediatric patients. Risk factors and ambulatory antibiotic treatment

(especial para SIIC © Derechos reservados)

“Aquellos pacientes con menor riesgo de bacteriemia y de infecciones graves podrían ser beneficiarios de tratamiento antibiótico domiciliario oral o tratamiento intravenoso diario a través de la asistencia en el hospital de día.”



Entrevista exclusiva a

Sandra Gala Peralta

Médica especialista en Pediatría

Barcelona, España

Página de la autora: www.siicsalud.com/dato/dat048/06418000a.htm

Introducción

La aparición de neutropenia en los pacientes con enfermedad hematológica es un hecho frecuente y su causa principal es la aplasia medular secundaria a los tratamientos quimioterapéuticos. La inmunosupresión resultante expone a un riesgo mayor de infecciones potencialmente graves. La conducta médica preventiva, especialmente en pacientes pediátricos, incluye el ingreso hospitalario y la antibioticoterapia empírica de amplio espectro, pero la observación clínica de estos pacientes durante su ingreso hace pensar que no se trata de un grupo homogéneo de casos. Estas diferencias clínicas nos permitirían dividir en subgrupos de mayor o menor riesgo a estos pacientes, con una actitud terapéutica diferente para cada uno de ellos. Aquellos pacientes con menor



riesgo de bacteriemia y de infecciones graves podrían beneficiarse con tratamiento antibiótico domiciliario oral o tratamiento intravenoso diario a través de la asistencia en el hospital de día.

En la actualidad no existe consenso en la comunidad científica sobre la viabilidad de estas modalidades terapéuticas. Así, mientras algunos autores consideran que no hay suficiente evidencia científica que apoye el tratamiento ambulatorio, otros grupos consideran que se puede emitir una serie de recomendaciones (véase la página web de la *National Comprehensive Cancer Network*), sobre la base de la experiencia acumulada, que permitirían identificar y tratar pacientes de bajo riesgo en régimen ambulatorio de forma individualizada y con la suficiente precaución.

En cualquier caso, todos están de acuerdo en que ni todos los pacientes se pueden beneficiar de estas alternativas ni todos los centros estarían capacitados para llevarlas a cabo. Es por esto que el estudio de este grupo heterogéneo de pacientes podría beneficiar a aquellos casos que, al cumplir criterios de bajo riesgo, serían susceptibles de recibir tratamiento ambulatorio.



¿Cuáles son los criterios de bajo riesgo de bacteriemia en pacientes oncológicos con neutropenia febril?

Como ya comentamos anteriormente, en la literatura científica encontramos diversos trabajos sobre criterios de bajo riesgo en pacientes oncológicos con neutropenia febril; sin embargo, la comunidad científica no ha llegado a un acuerdo sobre cuáles deben ser dichos criterios y el manejo terapéutico diferencial para aquellos que los cumplieran.

El manejo ambulatorio de pacientes oncológicos febriles adultos incluye la posibilidad del tratamiento antibiótico en régimen extrahospitalario según las recomendaciones realizadas en el último protocolo sobre "Infecciones en el paciente neutropénico", de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC, enero de 2003). Estas recomendaciones serían aplicables a pacientes adultos sin patología previa y con estabilidad clínica (sin hipotensión, deshidratación ni alteración de la conciencia) con enfermedad oncológica de base tipo tumor sólido controlado y con una duración previsible de la neutropenia menor de 7 días. Algunos autores estiman que la evolución previsible del síndrome febril puede ser valorada en las primeras 12 horas de aparición de la fiebre, observación clínica que podría realizarse en el servicio de urgencias o en régimen de hospital de día.

Uno de los trabajos llevados a cabo en pacientes pediátricos y en los que basamos nuestro estudio [Mustafa M y col. J Pediatr 1996; 128(6):847-9], perteneciente al grupo de trabajo de Buchanan GR (*Children's Medical Center of Dallas, Texas, EE.UU.*), aporta una interesante clasificación de los criterios de bajo riesgo: pacientes mayores de un año, leucemia o tumor sólido en remisión completa o parcial, aparición de la fiebre 10 días después del último tratamiento quimioterapéutico, valor total de neutrófilos entre 100 y 500 c/mm^3 , valor de plaquetas mayor de 75 000 c/mm^3 , ausencia de mucositis, proctitis o dolor focalizado y entorno familiar adecuado que permita el contacto telefónico con el hospital y asistencia rápida hospitalaria si aparecieran signos de empeoramiento clínico.

La búsqueda de alternativas se centra, por una parte, en reducir el tiempo de hospitalización necesario, completando el tratamiento de forma oral en el domicilio (tratamiento secuencial) y, por otra, en buscar una pauta terapéutica inicial por vía oral bien tolerada y segura. Las pautas recomendadas pretenderían cubrir los microorganismos más frecuentemente productores de bacteriemia en estos pacientes, como *Pseudomonas* spp. y cocos grampositivos (*Staphylococcus epidermidis* y *S. aureus*). Para ellos, la terapia oral aconsejada desde la SEIMC se basa en la combinación de dos antibióticos: ciprofloxacina + amoxiclavulánico o clindamicina. El primero de ellos es útil para la cobertura de gramnegativos, y los segundos, especialmente amoxiclavulánico, para la cobertura de cocos grampositivos. Una buena alternativa endovenosa en régimen ambulatorio sería el uso de cefalosporinas de tercera generación, especialmente ceftriaxona.

Señale los principales resultados del estudio

El estudio llevado a cabo en nuestro centro (Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona, España) tuvo como objetivo principal la observación clínica de los pacientes pediátricos afectados de neutropenia grave febril durante el ingreso hospitalario para poder determinar la relación entre los factores de riesgo clínico-analíticos de cada uno de ellos y la presencia de bacteriemia. El estudio se basó en los factores de riesgo ya citados anteriormente y expuestos en el trabajo de Mustafa y col., y se contabilizó

el número de dichos factores que cumplían cada uno los pacientes, así como la relación estadística de cada uno de ellos.

La muestra resultante fue de 62 episodios febriles en 2002. La presencia de bacteriemia detectada fue de 25.8% con predominio de

bacilos gramnegativos (en especial *P. aeruginosa*), a diferencia de estudios previos en los que el agente microbiológico predominante es *S. epidermidis*, por otra parte, de menor agresividad clínica. El predominio de gramnegativos nos hizo sospechar una evolución clínica más grave en los pacientes estudiados, observamos tres pacientes que requirieron ingreso en la unidad de cuidados intensivos pediátricos, de los cuales dos resultaron fatales.

Se estratificaron los pacientes con presencia de hemocultivos positivos según el número de factores de riesgo y, por otro lado, según el número de criterios de riesgo y su relación con la presencia de bacteriemia (gramnegativos y grampositivos). Los pacientes que presentaron dos o menos factores de riesgo tienen menor incidencia de bacteriemia (6.7%; 1/16) que aquellos que presentaron tres o más de estos factores (32.6%; 15/46), con una relación estadísticamente significativa ($p < 0.05$). Al analizar independientemente cada uno de los factores de riesgo se observó que los de aparición más frecuente fueron el antecedente de quimioterapia en los 10 días previos a la fiebre, la neutropenia rápidamente progresiva y la escasa respuesta medular.

De forma complementaria se realizó en nuestro centro un estudio de 6 meses de duración en 2004, que permitió la valoración de 32 casos de episodios febriles. Este estudio nos permitió aproximarnos de nuevo al análisis estadístico de cada uno los factores de riesgo. Resultó estadísticamente significativa la relación entre la presencia de hemocultivo positivo y los pacientes con tumor sólido no controlado, en especial los casos de recidiva ($p = 0.016$). En el caso de la presencia de anemia ($Hb < 7$ mg/dl y hematocrito $< 20\%$) resultó una tendencia significativa para la detección de bacteriemia ($p = 0.051$) así como los casos de fiebre de evolución mayor de 24 horas ($p = 0.061$).

¿Cuáles son las ventajas de efectuar tratamiento ambulatorio en este tipo de pacientes?

El objetivo principal de las terapias ambulatorias es mejorar la calidad de vida de los pacientes, asegurando la misma eficacia y seguridad que permitiría el tratamiento hospitalario intravenoso. Tanto si se reducen los días de hospitalización en forma de alta hospitalaria temprana (tratamiento antibiótico secuencial en domicilio) como si la antibioticoterapia se realiza inicialmente en el domicilio, las ventajas económicas y el aprovechamiento más eficaz de los recursos sanitarios son evidentes. La disponibilidad de antibióticos orales eficaces y de amplio espectro con una correcta biodisponibilidad por vía oral, así como la antibioticoterapia intravenosa en una única administración al día permiten minimizar la agresividad terapéutica en los niños, conservando la misma seguridad terapéutica en pacientes que pertenezcan a un grupo seleccionado de casos con criterios de bajo riesgo. La reducción de la estancia hospitalaria permite disminuir el riesgo de infecciones nosocomiales y la aparición de cepas multirresistentes, en especial a las nuevas antibioticoterapias intravenosas de amplio espectro.

Las desventajas secundarias a dicha modalidad terapéutica también son clave. La estancia en el domicilio hace perder el control directo sobre el estado clínico del paciente y la toxicidad derivada del tratamiento, por lo que dicha responsabilidad recae en la familia, en la que se debe tener plena confianza y con la que se debe poder establecer contacto telefónico y asistencia hospitalaria rápida en caso de empeoramiento clínico. El riesgo de pérdida de casos, el cumplimiento terapéutico y la confianza de la familia en la nueva modalidad terapéutica son de capital importancia en la eficacia del tratamiento y de la que se pierde control directo. Es por esto que el éxito de dicha terapia recae en la correcta selección de casos y de sus familias.

¿Qué tipo de neoplasias presenta bacteriemia con mayor frecuencia?

Dos de los principales factores asociados a la mayor probabilidad de bacteriemia son el tipo de tumor y si nos encontramos ante una recaída. Los tumores que con mayor frecuencia se asocian a bacteriemia son de tipo hematológico, como es el caso de la leucemia, en especial en fase de recidiva. Un estudio realizado por Kocak y col. [Support Care Cancer 2002;10(1):58-64] hace referencia a las diferencias clínicas y de pronóstico en niños afectados por neutropenia febril con diagnóstico de tumor sólido o de leucemia. Si bien no se encontraron diferencias con respecto a la duración de la fiebre, grado y duración de la neutropenia, dicho estudio encontró un riesgo mayor de bacteriemia y neumonía en los casos de leucemia en tratamiento de inducción.



En la revisión bibliográfica realizada con motivo de ese estudio encontramos abundante literatura en relación con los criterios de alto riesgo de bacteriemia. Por ejemplo, Alexander y col. [J Pediatr Hematol Oncol 2002; 39(2):77-85] confieren mayor riesgo de bacteriemia a aquellos pacientes que padecen leucemia mieloide aguda, linfoma de Burkitt, leucemia linfática aguda en tratamiento de inducción y paciente sometido a trasplante de médula ósea.

Si comparamos el estudio realizado en nuestro centro con otros de características parecidas encontramos, principalmente, que la incidencia de bacteriemia es similar a estudios previos (aproximadamente 25.4%). No obstante, los principales grupos de patógenos causantes de bacteriemia en nuestra muestra fueron los gramnegativos, cosa que se diferencia del agente etiológico de mayor importancia, *S. epidermidis*, en el grupo de los cocos grampositivos. Explicamos este hecho por encontrar en nuestra serie pacientes de mayor gravedad clínica al hallarse en fase de progresión de su enfermedad de base y, por tanto, de peor pronóstico.

¿Cómo fue la comparación de los datos obtenidos en su estudio con otros trabajos científicos?

Con respecto al tipo de tumor (sólido o hematológico) no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en relación con la incidencia de bacteriemia, si bien los pacientes afectados por tumor hematológico presentaron con más frecuencia hemocultivo positivo. Ya citamos con anterioridad un estudio de nuestro centro, posterior, en el que encontramos datos complementarios a la discusión actual. Por un lado, confirma la mayor asociación de bacteriemia en los casos de mucositis como puerta de entrada de gérmenes colonizantes orofaríngeos, fiebre de más de 24 horas de evolución y los casos de anemia grave que reflejan la depleción medular y la falta de respuesta de ésta a la agresión de dichos patógenos. En cambio, el tumor sólido no controlado resultó el tipo de tumor con mayor probabilidad de bacteriemia. Es probable que por tratarse principalmente de un tumor no controlado en un paciente con varios episodios de

bacteriemia febril por cocos grampositivos y sospecha de colonización del catéter central.

Como ya comentamos, no existen protocolos de actuación que sean ampliamente reconocidos por la comunidad científica internacional para este tipo de

pacientes. Los estudios similares al nuestro ofrecen recomendaciones generales que, aplicadas a pacientes bien seleccionados, pueden ayudar al terapeuta a valorar el ingreso o no del paciente, e incluso, realizar tratamiento oral o intravenoso. Dichas recomendaciones, fuera de resultar arriesgadas, pretenden clasificar los pacientes que, por su mayor estabilidad clínica, evaluados individualmente y garantizando un apoyo sociofamiliar adecuado, podrían beneficiarse de un tratamiento antibiótico ambulatorio.

La evaluación inicial del paciente debería incluir los antecedentes médicos (edad, recaída de su enfermedad, tumores hematológicos, presencia de episodios febriles anteriores con bacteriemia que hicieran sospechar la colonización de accesos venosos centrales, evolución prolongada de la neutropenia, así como quimioterapia de mayor agresividad que haga sospechar una depleción medular intensa y aplasia prolongada). Con respecto a los datos clínicos y físicos sería de importancia capital el mantenimiento de las constantes vitales, signos de shock séptico, mucositis o proctitis grave, focalidad infecciosa o presencia de dolor focalizado que orienten al origen de la fiebre. Algunos autores recomiendan la evaluación continua de estos pacientes en el servicio de urgencias durante las primeras 12 horas, período en el que su riesgo –bajo, medio o alto– podría ser clasificado según sus antecedentes personales y la sintomatología que presente durante ese período de observación.

Si lo desea, puede agregar una opinión personal

La finalidad de nuestro trabajo fue la observación y análisis de pacientes pediátricos con el fin de poder subclasificar dichos pacientes según tipo y número de criterios de riesgo. La posibilidad del tratamiento ambulatorio es un hecho todavía no aplicado a todos los casos con criterios de bajo riesgo. Para esta nueva actitud terapéutica es crucial el soporte familiar y la confianza que de ellos se pueda obtener para que permitan minimizar en lo posible el impacto de la enfermedad hematoológica sobre la calidad de vida de estos pacientes, en especial durante la edad pediátrica.



Información adicional en www.siicsalud.com/dato/dato048/06418000.htm

Deseo recibir Salud(i)Ciencia

Autorizo a que se debite de mi tarjeta de crédito el importe de \$96, correspondiente al precio y gastos de envío de 8 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"/>		
Provincia/estado	CP	País	Aclaración de Firma
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	

● Tel.: [54 11] 4342-4901 ● Fax: [54 11] 4331-3305 ● e-mail: saludicienciat@siicinfo.com ● Dirección postal: SIIC, Casilla de Correo 2568, C1000WAZ Correo Central, Bs. As., Argentina.

Resúmenes de artículos originales recientemente aprobados que, por razones de espacio, no pudieron publicarse en la presente edición. Las versiones completas de los trabajos de Papelnet SIIC pueden consultarse libremente, hasta el 30 de septiembre de 2006, en las páginas de www.siic.info que se indican al pie de cada resumen.

Los logotipos que acompañan los títulos son publicados por solicitud expresa de los autores y de las instituciones participantes en los estudios.

Asociación entre factores de riesgo y colonización vaginal por *E. coli*



Alberto González Pedraza Avilés, Columnista Experto de SIIC
Institución: Departamento de Medicina Familiar, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México, México

Objetivo: Reconocer los factores de riesgo asociados a la colonización vaginal por *Escherichia coli* entre dos grupos de poblaciones que acuden a consulta en el primer nivel de asistencia médica. **Pacientes y método:** Se tomó exudado vaginal a 1 030 mujeres de dos grupos de estudio: el grupo 1 lo integraron 480 pacientes del Centro de Salud Dr. José Castro Villagrana, Secretaría de Salud del Distrito Federal (SSDF); en el grupo 2 participaron 550 pacientes de la Clínica de Medicina Familiar Dr. Ignacio Chávez, Instituto de Seguridad y Servicios Sociales para los Trabajadores del Estado (ISSSTE). Todas las participantes tenían vida sexual activa y diagnóstico de vaginitis. Para el análisis de frecuencias se utilizó la prueba de χ^2 cuadrado o la exacta de Fisher, con nivel de significación del 95%. Para la asociación de variables se calculó la razón de productos cruzados e intervalos de confianza del 95%. **Resultados:** Para los dos grupos, el estado de climaterio, la histerectomía, edad mayor de 45 años y la toma de la muestra en la fase menstrual presentaron las prevalencias más altas, y en la mayoría con diferencias estadísticas significativas. No se encontró asociación con el uso o la aplicación de duchas y tampones vaginales. Tampoco se encontró asociación con factores que implican conducta sexual. **Conclusiones:** La colonización vaginal por *Escherichia coli* está condicionada principalmente por factores de tipo hormonal; en contraste, la conducta sexual no define dicha colonización. Con base en los antecedentes, es importante que el embarazo resulte un factor protector para la colonización de la bacteria.

Artículo completo: www.siic.info/saludiciencia/144/198.htm
Extensión aproximada: 8 páginas

Resonancia magnética para el diagnóstico de las lesiones hepáticas. Medios de contraste



Jorg Gellissen, Columnista Experto de SIIC
Institución: University of Luebeck, Luebeck, Alemania

La presencia y caracterización de las lesiones hepáticas focales es de importancia fundamental en las imágenes abdominales obtenidas por resonancia magnética (RM). Es posible encontrar gran cantidad de lesiones benignas y malignas con diversa apariencia en la RM. Dado que en un mismo paciente pueden hallarse lesiones benignas y malignas concomitantemente, es de importancia decisiva no sólo la detección sino la caracterización de una lesión. Esto es especialmente imperativo cuando se planea realizar un procedimiento quirúrgico o una terapia multimodal. Los agentes de contraste no específicos, administrados por vía endovenosa, se utilizan en las imágenes abdominales obtenidas por RM desde hace más de quince años. Esta categoría de medios de contraste (típicamente, quelatos de gadolinio) tiene propiedades similares a aquellos agentes de contraste del espacio extracelular utilizados en las tomografías computarizadas con refuerzo de contraste yodado. En la última década se realizaron varios esfuerzos para elaborar agentes de contraste que combinen una excelente resolución de contraste de las imágenes por RM

con una mejoría en la especificidad tisular. Estos medios de contraste se dividieron en dos categorías de acuerdo con su población celular blanco: las sustancias dirigidas al sistema reticuloendotelial del hígado y los compuestos dirigidos a los hepatocitos. En el siguiente artículo analizamos las diferentes clases de medios de contraste con respecto a su biodistribución, propiedades farmacocinéticas, características típicas de las imágenes y consecuencias clínicas.

Artículo completo: www.siic.info/saludiciencia/144/199.htm
Extensión aproximada: 12 páginas

Impacto das imagens da velhice na qualidade de vida e bem estar dos idosos



Liliana Sousa, Columnista Experta de SIIC
Institución: Secção Autónoma de Ciências da Saúde, Universidade de Aveiro, Aveiro, Portugal

Na literatura a qualidade de vida nos idosos emerge, no global, como positiva, indicando que se mantêm competentes e felizes. Torna-se, pois, importante confrontar estes resultados com as imagens da velhice, uma vez que na sociedade ocidental os idosos têm sido estereotipados como senis, inúteis e dependentes. Estes estudos escasseiam no que concerne à população portuguesa. Assim, desenvolveu-se um estudo exploratório para identificar as imagens de sujeitos de vários grupos etários em relação à velhice e ao processo de envelhecimento. Um questionário de completamento de frases foi administrado a uma amostra de 120 sujeitos, 30 de cada um dos seguintes grupos etários: jovens, adultos, jovens-idosos e muito-idosos. Os principais resultados indicam que: i) os diferentes grupos etários tendem a partilhar as mesmas imagens; ii) as imagens são implícitas e negativas; iii) as imagens mais comuns são «fase normal da vida», «incapacidade e dependência» e «desânimo e vulnerabilidade». Estas imagens contrariam a vivência da velhice indicada pelos estudos de qualidade de vida nos idosos, sendo que a sua presença facilita atitudes ageistas, que promovem a dependência e incompetência nos idosos.

Artículo completo: www.siic.info/saludiciencia/144/200.htm
Extensión aproximada: 16 páginas



Ritmo de menarquia y expectativa de fiesta o vacación-estudio



Carlos Y. Valenzuela, Columnista Experto de SIIC
Institución: Programa de Genética Humana, ICBM, Facultad de Medicina, Universidad de Chile, Chile

Los ritmos anuales de incidencia (RIMM) y de edad mensual (REMM) de menarquia suceden en todas las poblaciones examinadas hasta ahora. Presentamos pruebas concluyentes que refutan los factores climáticos (fotoperíodo y temperatura), socioculturales, étnicos, nutricionales, días de fiesta o ambientales en general, y los sesgos de memoria o de año de encuesta como causas mayores de RIMM o REMM. Los ritmos anuales de expectativas de fiesta (vacaciones, cumpleaños, festividades relevantes para las niñas) y de no fiesta (estudio) aparecen como factores causales mayores consistentes de estos ritmos.

Artículo completo: www.siic.info/saludiciencia/144/201.htm
Extensión aproximada: 16 páginas

Avances en el tratamiento del síndrome de Tourette



Kirsten R. Müller-Vahl, Columnista Experta de SIIC
Institución: Medical School Hannover, Hannover, Alemania

Los tics son el sello distintivo del síndrome de Tourette (ST). Los antagonistas dopaminérgicos constituyen el tratamiento de elección aunque los neurolepticos frecuentemente presentan efectos colaterales poco satisfactorios. Por tanto, existe un creciente interés en obtener nuevos enfoques terapéuticos. Algunos informes anecdóticos han sugerido que *Cannabis sativa* podría disminuir los tics. Dos estudios controlados en un número pequeño de pacientes demostraron que el delta-9-tetrahidrocannabinol (THC) –el ingrediente más psicoactivo del cannabis– fue efectivo para controlar los tics sin inducir efectos adversos serios. Además, no se observaron alteraciones del desempeño neuropsicológico. Por lo tanto, el THC debiera incorporarse al listado de fármacos útiles para el tratamiento de los tics. Nosotros recomendamos la utilización de esta molécula en los pacientes con ST que no respondieron al tratamiento con las drogas de referencia o presentaron efectos adversos significativos. Hasta el momento, no queda claro si la planta de cannabis, los agonistas naturales o sintéticos de los receptores cannabinoides o los agentes que interfieren con la inactivación de los endocannabinoides poseen el mejor perfil de efectos adversos en el tratamiento de los tics. Los datos disponibles sugieren que el sistema del receptor cannabinoide central endógeno CB1 podría regular la actividad motora de los ganglios de la base. Por lo tanto, se puede especular que este sistema de receptores podría estar relacionado con la fisiopatología del ST.

Artículo completo: www.siiic.info/saludiciencia/144/202.htm
Extensión aproximada: 13 páginas



Calidad de vida en jóvenes con diabetes: un desafío para la comunidad médica



Ana Lilia Rodríguez Ventura, Columnista Experta de SIIC
Institución: Joslin Diabetes Center, Boston, EE.UU.

La calidad de vida (CV) es un concepto teórico importante para valorar el impacto de la diabetes en múltiples aspectos (por ejemplo: físico, psicológico y social) de la vida de una persona. Se utilizaron diversos tipos de cuestionarios para evaluar la CV en jóvenes con diabetes mellitus tipo 1 (DMT1) que comprenden instrumentos generales y específicos de enfermedad, tanto para la autoevaluación de los pacientes como para los informes de los padres. El uso de múltiples instrumentos probablemente provea una evaluación más completa de la CV. En un estudio reciente de 100 jóvenes con DMT1, encontramos que el conflicto familiar relacionado específicamente con la diabetes fue la única variable asociada significativamente con la CV; el menor grado de conflictividad se correlacionó con una mejor CV. Se comparó la CV entre los niños y adolescentes con DMT1 y una muestra de referencia; la CV no difirió entre ambas muestras, pero el informe de los padres fue significativamente peor en el caso de los pacientes con DMT1 en comparación con la muestra de referencia. Habitualmente, la investigación de los factores asociados con la CV en los jóvenes con DMT1 produjo resultados incongruentes y, por ende, es necesaria la realización de más investigaciones. Los ensayos de CV en jóvenes con sobrepeso y diabetes mellitus tipo 2 (DMT2) informaron una alteración en la CV. Dada la creciente prevalencia de obesidad y DMT2 entre los jóvenes, las investigaciones sobre la CV son de crucial importancia. La investigación continua sobre la CV en niños y adolescentes con DMT1 y DMT2 es vital para asegurar una atención óptima de los pacientes y sus familias.

Artículo completo: www.siiic.info/saludiciencia/144/203.htm
Extensión aproximada: 13 páginas



Inmunoterapia, nuevas perspectivas y nuevos interrogantes



Khusru Asadullah, Columnista Experto de SIIC
Institución: Schering AG, Berlin, Alemania

La interleuquina (IL) 10 es una citoquina importante que es producida por muchas poblaciones celulares. Numerosas investigaciones, incluidos los análisis de expresión, sugirieron la importancia fisiopatológica de la IL-10. Esta molécula está sobreexpresada en muchos tumores y se considera que promueve el crecimiento tumoral. Por el contrario, en algunos trastornos inflamatorios caracterizados por un patrón de citoquinas de tipo 1 como la psoriasis, se observó un déficit relativo de IL-10, el cual adquirió importancia fisiopatológica. En este sentido, la capacidad de la IL-10 de limitar y terminar las respuestas inflamatorias y regular la diferenciación y proliferación de una variedad de células inmunes la han vuelto una droga de interés. La IL-10 recombinante humana ha sido evaluada en muchos ensayos clínicos de fases I y II en artritis reumatoidea, enfermedad inflamatoria intestinal, psoriasis, trasplante de órganos y hepatitis C. Los resultados clínicos son heterogéneos y muestran que la IL-10 se adecua mejor a prolongar la remisión y prevenir la recurrencia de enfermedades inflamatorias que a tratar las exacerbaciones agudas. Se necesitan más estudios que determinen mejor el perfil de acciones y efectos colaterales de esta molécula, así como las indicaciones terapéuticas adecuadas.

Artículo completo: www.siiic.info/saludiciencia/144/204.htm
Extensión aproximada: 12 páginas

A relação apo-B/apo-AI, mas não os polimorfismos das apolipoproteínas AI-CIII associam-se à doença arterial coronariana prematura



Maria Cristina de Oliveira Izar, Columnista Experta de SIIC
Institución: Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, Brasil

Este estudo avaliou associações entre fatores de risco clássicos e emergentes na doença arterial coronariana (DAC) prematura. **Métodos:** Estudo caso-controle incluiu 112 indivíduos com DAC prematura e 112 controles, pareados por sexo e idade. Lípidos e apolipoproteínas (AI e B), marcadores da hemostasia (fibrinogênio, dímero-D, fator de Von Willebrand, fator VII e inibidor do ativador do plasminogênio-1), e polimorfismos do cluster gênico AI-CIII foram examinados em jejum após intervenção nutricional (NCEP III). **Resultados:** A hipertensão arterial, o diabetes, o fumo progressivo e o antecedente familiar de DAC prematura foram mais prevalentes na DAC prematura ($p < 0.001$), e esses pacientes apresentaram níveis maiores de colesterol total, LDL-C, triglicérides e de apo-B ($p < 0.01$) e menores de HDL-C e apo-AI ($p < 0.001$), além de maior relação apo-B/apo-AI. O fibrinogênio plasmático e o dímero-D ($p < 0.02$) foram maiores na DAC prematura. Não se observaram associações entre os polimorfismos estudados e a DAC prematura. A chance da DAC prematura associou-se à relação desfavorável apo-B/apo-AI (OR = 23.8), ao diabetes (OR = 6.1), à hipertensão arterial (OR = 3.9), ao fumo progressivo (OR = 3.7) e ao antecedente familiar de DAC prematura (OR = 2.5). **Conclusão:** Fatores de risco modificáveis associam-se à doença coronariana prematura e ações preventivas ambientais de impacto poderão reduzir os desfechos cardiovasculares nessas populações.

Artículo completo: www.siiic.info/saludiciencia/144/205.htm
Extensión aproximada: 8 páginas

Evaluación de la cooperación en pacientes con trastornos antisocial, límite, negativista desafiante y afectivos

Francisco Montañés Rada, Columnista Experto de SIIC
Institución: Fundación Hospital Alcorcón, Madrid, España

El estudio de la cooperación es central para entender las interacciones sociales. Nuestro equipo diseñó una versión por ordenador del Dilema del Prisionero para evaluar cooperación (DPOC). Con este test intentamos evitar los sesgos de respuesta en tests de lápiz y papel y entrevistas tradicionales mediante una simulación de situaciones de intercambio social. En el trastorno antisocial comparado con controles o pacientes con conducta antisocial pero sin criterios de trastorno antisocial, el DPOC muestra problemas de excesiva competitividad y tendencia al dominio prevaleciendo sobre el beneficio material y generando claros problemas de cooperación. En trastornos precursores como el negativista desafiante (una vez controlada su hiperactividad comórbida con tratamiento) encontramos similares problemas, si bien menos acusados. Los trastornos del *cluster B* como los límite de personalidad muestran patrones de cooperación intermedios entre controles y el trastorno antisocial. Por último, trastornos como la esquizofrenia y la depresión no muestran problemas de cooperación salvo en fase de desorganización conductual por fase aguda de su enfermedad. El DPOC consigue evaluar la conducta cooperadora en la vida real mejor que otros métodos como entrevistas o tests de lápiz y papel y es aplicable a diversas edades sin necesidad de cambios.

Artículo completo: www.siic.info/saludiciencia/143/206.htm
Extensión aproximada: 13 páginas

Efectos de los inmunoagonistas sobre la eficacia de las vacunas



Dante J. Marciani, Columnista Experto de SIIC
Institución: Avantogen Inc., California, EE.UU.

Las vacunas inactivadas requieren agonistas inmunes (inmunopotenciadores o adyuvantes) para determinar el tipo de inmunidad inducida (Th1 o Th2) y promover la respuesta inmunológica. La caracterización de los receptores tipo *toll* (TLR) en la inmunidad natural y los componentes coestimulantes de la inmunidad adquirida posibilitó identificar nuevos agonistas, establecer las relaciones entre la estructura y la función y diseñar fármacos con mejores propiedades inmunomoduladoras. Debido a que los agonistas, además de afectar la inmunidad en el sentido Th1 o Th2, también pueden modificar la producción de linfocitos T citotóxicos (CTL), su selección es crítica para la efectividad de las vacunas. Aunque la síntesis de CTL constituye un objetivo para las vacunas, en donde la muerte de las células blanco por parte de los CTL es una meta en sí misma –como en las vacunas oncológicas–, en otras vacunas esto se complica en virtud de las exacerbaciones potenciales que pueden promover sobre enfermedades como la hepatitis y la de Alzheimer, en donde la producción de CTL debe evitarse. El descubrimiento de que los agonistas, al actuar sobre diferentes receptores, pueden aumentar sinérgicamente la inmunidad, ha abierto nuevas posibilidades para la síntesis de nuevas vacunas. El hecho de que algunos polisacáridos con modificaciones específicas –no reconocidos por los TLR– potencian la inmunidad Th1, contribuirá al descubrimiento de compuestos sin autoinmunidad asociada. La comprensión de los mecanismos inmunomoduladores de los agonistas también sustentará la utilización de estos agentes como tratamientos independientes.

Artículo completo: www.siic.info/saludiciencia/143/207.htm
Extensión aproximada: 9 páginas

Infección por *Arcanobacterium pyogenes*: una enfermedad emergente en animales y humanos



Alvaro Hermida Ameijeiras, Columnista Experto de SIIC
Institución: Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, España

Arcanobacterium pyogenes es un colonizador habitual del tracto respiratorio, gastrointestinal y genitourinario de múltiples especies animales, pero no del hombre. Como tal, se comporta como un patógeno oportunista en animales, mientras que se considera una zoonosis en humanos en la que el mecanismo de transmisión es una incógnita. Cuenta con diversos factores de patogenicidad y virulencia que le capacitan para colonizar e infectar multitud de órganos y sistemas entre los que se incluyen articulaciones, endocardio, endometrio, tejido pulmonar y tejido óseo. Sus similitudes con otras especies y concretamente con *Arcanobacterium haemolyticum*, mucho más frecuente en humanos, dificultan en ocasiones su aislamiento, por lo que la incidencia real de la infección por *Arcanobacterium pyogenes* puede estar subvalorada. Por este motivo deben conocerse las características individuales de este potencial patógeno con capacidad para provocar infecciones en humanos, en ocasiones graves, y sin patología previa subyacente.

Artículo completo: www.siic.info/saludiciencia/143/208.htm
Extensión aproximada: 6 páginas

Modelo computarizado de predicción de costos en cirugía cardíaca



Raúl Alfredo Borracci, Columnista Experto de SIIC
Institución: Universidad Austral, Buenos Aires, Argentina

Objetivo: El objetivo de este trabajo fue desarrollar un modelo estocástico y de simulación por computadora para la determinación y predicción de los costos en cirugía cardíaca. **Material y método:** Para la simulación se seleccionaron arbitrariamente 7 distribuciones de frecuencias representativas de diferentes probabilidades de aparición de pacientes, de acuerdo con los niveles de riesgo definidos por un puntaje predictor de complicaciones. A partir de cada nivel de riesgo y de estas funciones de densidad de probabilidad se calcularon los incrementos del costo esperado para cada puntaje y distribución sobre la base de un modelo estocástico. **Resultados:** Las distintas probabilidades de aparición de cada complicación en los diferentes grupos de riesgo mostraron que los costos de la cirugía cardíaca podrían incrementarse desde el 12% hasta el 75% de acuerdo con el subgrupo de riesgo que se esté tratando. Por su parte, la comparación entre el modelo estocástico y la simulación demostró una buena correlación lineal ($p < 0.01$) y consistencia en los resultados. **Conclusiones:** El modelo aquí presentado podría servir para predecir los costos finales de la cirugía cardíaca sobre la base de la tasa de complicaciones relacionadas con dicho procedimiento. Esta aproximación probabilística y de simulación por computadora permitiría relacionar epidemiológicamente la posibilidad de aparición de complicaciones y el incremento que éstas generarían en el costo de las prácticas, información estratégica que podrá ser usada por los financiadores y prestadores de servicios médicos para la administración de sus recursos.

Artículo completo: www.siic.info/saludiciencia/144/209.htm
Extensión aproximada: 9 páginas

Estudios iberoamericanos relevantes descritos por sus mismos autores. Los trabajos fueron recientemente editados en prestigiosas revistas biomédicas clasificadas por SIIC Data Bases.

Las páginas de www.siicsalud.com que se indican a continuación de cada Crónica contienen información adicional relacionada con los autores: referencias bibliográficas, citas bibliográficas de trabajos anteriores del autor, domicilio de correspondencia, teléfono, correo electrónico, dirección de la revista en Internet, cita en Medline, cita en SIIC Data Bases, otros participantes de la investigación, palabras clave, especialidades, etc.

Papel pronóstico de la interleuquina 6 y el factor de necrosis tumoral alfa en el seguimiento de la fibrosis pulmonar idiopática

José Luis López-Campos Bodineau*

describe para Salud(i)Ciencia su artículo editado en
Neumosur 16(4):247-252, 2004

Sevilla, España (*especial para SIIC*):

El objetivo del presente trabajo fue evaluar el papel pronóstico de la interleuquina 6 (IL-6) y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa) en los pacientes con fibrosis pulmonar idiopática (FPI). Para ello se realizó un estudio observacional, analítico, de cohortes, prospectivo, en el que se incluyeron todos los pacientes que se revisaron en nuestro servicio con el diagnóstico de FPI entre 1998 y 2000. Durante el tiempo de estudio se les realizaron dos visitas. En la primera se evaluó el estado clínico del paciente y se realizó la determinación de IL-6 y TNF-alfa en sangre periférica mediante radioinmunoensayo.

En la segunda visita, 11 meses más tarde, los pacientes se clasificaron en dos grupos: los de buena evolución y los de mala evolución. Durante el estudio se incluyeron 32 pacientes, 23 (72%) hombres y 9 (28%) mujeres, edad media: 68 años. Ambas citoquinas estaban elevadas de forma global en estos pacientes (IL-6: 65.7 pg y TNF-alfa: 22.2 pg). No hubo diferencias



significativas en los niveles plasmáticos de estas citoquinas según la situación clínica inicial ni según la progresión de la enfermedad. El cálculo de riesgos tampoco fue significativo. Por tanto, según los datos del presente trabajo, aunque ambas citoquinas tienen un papel en la patogenia de la enfermedad, no encontramos que su medición sea útil como marcador pronóstico.

JLLCB

Información adicional en www.siicsalud.com/dato/crosiic.php/72639

La edición en papel de *Neumosur* ingresó en la **Biblioteca Biomédica SIIC** en 2004. La revista es indizada en **SIIC Data Bases**.
www.siicsalud.com/lmr/istamaestra3.htm#

*JLLCB se desempeña en el Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España.

Infección genital por HPV en población blanca urbana y aborígen guaraní

Sergio Andrés Tonon*

describe para Salud(i)Ciencia su artículo editado en
Revista Argentina de Microbiología 35(4):205-213, Oct 2003

Misiones, Argentina (*especial para SIIC*):

Está científicamente comprobado que la infección genital femenina por ciertos tipos de virus papiloma humano (HPV) es un factor necesario para la aparición del carcinoma de cérvix; pero no es por sí sola suficiente, ya que puede constituir infecciones latentes asintomáticas sin importancia clínica.

Más de 90 tipos distintos de HPV han sido identificados, de los cuales casi la mitad se detectan en el tracto anogenital humano. De ellos, los denominados de alto riesgo oncogénico están consistentemente asociados a lesiones precancerosas y neoplasias invasivas.

La distribución de los diversos tipos de HPV no es homogénea, ya que existen reservorios virales en determinadas poblaciones que pueden interactuar cuando se establecen contactos entre sus miembros. Esta dinámica viral asociada a la humana incide en los riesgos relativos de desarrollo de neoplasia cervical, principalmente si los tipos virales oncogénicos presentan una prevalencia elevada. La determinación de la prevalencia de infección genital femenina por HPV en poblaciones cohabitantes de una región geográfica limitada permite detectar y analizar la probable presencia de reservorios virales, que ante el aumento constante de contactos, podrían derivar en la circulación de tipos de HPV de alto riesgo.

La provincia de Misiones, zona de alta incidencia de cáncer de cérvix, presenta una situación geográfica de extensas fronteras con Brasil y Paraguay; es uno de los principales nexos de desplazamiento comercial del Mercosur, lo que genera una dinámica de movimiento humano que propicia la diseminación de la infección viral. Además, su población multiétnica determina la presencia de regiones donde cohabitan inmigrantes de distinto origen y aborígenes residentes desde épocas precolombinas. En particular, la población indígena de Misiones está constituida por grupos guaraníes mbya, los cuales se nuclean en más de 40 pequeños asentamientos a lo largo de todo el territorio provincial. Hasta hace unas décadas, estas unidades sociales mantuvieron su capacidad de autosustento, evitando intercambios directos con la población blanca. Sin embargo, factores económicos y ecológicos generaron cambios drásticos en la situación actual de estas comunidades, provocando graves problemas de subsistencia y condiciones de extrema pobreza, lo que conduce a un constante aumento del contacto entre la población urbana y aborígen, antes casi inexistente.



El objetivo del presente trabajo fue determinar la prevalencia de la infección general por HPV y de tipos virales específicos en el cuello uterino, comparando su distribución entre mujeres expuestas a diferentes condiciones socioculturales y ambientales cohabitantes en un espacio geográfico reducido.

Para ello se relevaron dos poblaciones residentes en Misiones: a) mujeres caucásicas residentes en ciudades con población mayor a los 50 000 habitantes y b) mujeres guaraníes, habitantes en aldeas de la selva misionera.

Se obtuvieron datos demográficos, de conducta sexual y clínicos. Se realizaron análisis citológicos, colposcópicos y virológicos. La detección y tipificación de HPV se llevó a cabo mediante PCR-RFLP.

Los valores de prevalencia de infección viral genérica fueron elevados, con una diferencia significativa entre poblaciones: urbana 43% y aborígen 60%. Estas altas prevalencias se asociaron con el inicio temprano de relaciones, número de parejas y tabaquismo de la población aborígen.

Las prevalencias tipo-específicas mostraron una relativa homogeneidad en ambas poblaciones cuando se agruparon los principales tipos virales de alto riesgo (HPV 16 y 18: 23%) y de bajo riesgo (HPV 6 y 11: 12%).

Sin embargo, la diversidad de otros tipos virales hallada en la población aborígen supera ampliamente a la urbana (29% vs. 9%), encontrándose tipos de alto riesgo (33, 35, 39, 45, 51, 52, 58, 67, 68) no presentes en ésta, lo que reviste especial importancia para estudios de circulación viral, filogenia y formulación de futuras vacunas.

SAT

Información adicional en: www.siicsalud.com/dato/crosiic.php/60113

La edición en papel de *Revista Argentina de Microbiología* ingresó en la **Biblioteca Biomédica SIIC** en 2003. La revista es indizada en **SIIC Data Bases**.

[www.siicsalud.com/tit/pp_distinguidas_R.htm#Revista Argentina de Microbiología](http://www.siicsalud.com/tit/pp_distinguidas_R.htm#Revista%20Argentina%20de%20Microbiologia)

*SAT se desempeña en el Laboratorio de Biología Molecular Aplicada, Facultad de Ciencias Exactas, Químicas y Biológicas, Posadas, Misiones, Argentina.

A razão reserva coronária/estresse sistólico explica a disfunção ventricular na hipertensão

Clovis de Carvalho Frimm*

describe para Salud(i)Ciencia su artículo editado en
Clinical Cardiology 28:19-24, 2005

São Paulo, Brasil (especial para SIIC):

O papel da diminuição da reserva coronária sobre a disfunção ventricular esquerda ainda não foi devidamente estabelecido na doença cardíaca hipertensiva. Tida como diminuída, mesmo em fases precoces da hipertensão arterial, observamos, entretanto, valores normais de reserva coronária em muitos pacientes com disfunção sistólica avançada. Apesar de normal, a reserva coronária pode ser insuficiente para compensar o aumento do estresse sistólico e do consumo de oxigênio miocárdico e, assim, afetar negativamente a função ventricular. O papel da razão reserva/estresse, índice concebido como indicativo da adequação entre oferta e demanda de oxigênio miocárdico, foi investigado em pacientes sem disfunção ventricular e com disfunção sistólica moderada a severa.

Houve diminuição da reserva coronária apenas no grupo com grau avançado de disfunção ventricular. Já o índice reserva/estresse foi reduzido em ambos grupos com disfunção ventricular. Mais ainda, houve piora progressiva da fração de encurtamento do ventrículo esquerdo diante da



diminuição do índice reserva/estresse. Esta associação foi estatisticamente significativa e independente de outras variáveis. Concluímos que na hipertensão arterial, a diminuição da reserva coronária não explica isoladamente a disfunção ventricular. Por outra, o desequilíbrio entre a oferta e a demanda de oxigênio miocárdico, estimado pela razão reserva/estresse, pode ter um papel decisivo na perpetuação da disfunção cardíaca.

CCF

Información adicional en: www.sicisalud.com/dato/dat046/05d07018.htm

La edición en papel de *Clinical Cardiology* ingresó en la **Biblioteca Biomédica SIIC** en 1985. La revista es indizada en **SIIC Data Bases**. [www.sicisalud.com/tit/pp_distinguidas_C.htm#Clinical Cardiology](http://www.sicisalud.com/tit/pp_distinguidas_C.htm#Clinical%20Cardiology)

*CCF se desempeña en el Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, Brasil.

Estudio clínico-radiológico de las enfermedades inflamatorias con afección infrecuente de la mama

Josep Maria Sabaté Ampurnalés*

describe para Salud(i)Ciencia su artículo editado en
Radiographics 25(2):411-424, Mar 2005

Barcelona, España (especial para SIIC):

La afección mamaria por una mastitis eosinofílica es excepcional, como el caso descrito en una paciente con la enfermedad de Churg-Strauss que cursó con una clínica de mastitis bilateral y radiológicamente con un aumento difuso de la densidad parenquimatosa, constatándose su remisión total tras la corticoterapia. Los depósitos amiloides en la mama, localizados alrededor de ductos y vasos y dentro de los lóbulos, son muy raros y suelen presentarse en pacientes con enfermedad avanzada y amiloidosis visceral conocida. La amiloidosis primaria de la mama es excepcional. Patológicamente se reconocen con facilidad con la tinción de rojo congo. Suelen presentarse como microcalcificaciones en una mamografía de tamizaje, en pacientes sin clínica, o como nódulos sospechosos, que pueden contener microcalcificaciones, y a veces, como tumores clínicamente palpables.

La granulomatosis de Wegener excepcionalmente afecta la mama en pacientes con afección sistémica conocida, generalmente respiratoria y renal, en forma de tumores radiológicos y clínicamente sospechosos de neoplasia. La respuesta al tratamiento corticoideo o inmunosupresor fácilmente puede verificarse con la mamografía.

La afección mamaria por la sarcoidosis es muy rara y suele presentarse en pacientes con enfermedad sistémica conocida. La sarcoidosis primaria de la mama es excepcional. Debe distinguirse de la seudosarcoidosis que a veces acompaña los procesos neoplásicos. Radiológicamente, cuando la afección inflamatoria es propiamente parenquimatosa, cursa como nódulos irregulares muy sospechosos de neoplasia, a diferencia de la afección de ganglios intramamarios que se manifiesta como nódulos bien definidos.

La mastopatía diabética constituye una rara complicación prácticamente exclusiva de pacientes diabéticos insulinodependientes de larga evolución. Anatomopatológicamente se caracteriza por un proceso inflamatorio linfocítico periductal y perivascular acompañado de una intensa fibrosis estromal (mastopatía linfocítica). Ecográficamente se manifiesta como masas hipocoidas irregulares o mal definidas, a menudo con intensa sombra acústica posterior en relación con el grado de fibrosis estromal. El diagnóstico anatomopatológico debe realizarse por corebiopsia. La biopsia quirúrgica incisional diagnóstica o excisional terapéutica está contraindicada puesto que puede facilitar la recurrencia. La enfermedad suele autolimitarse y no requiere tratamiento, aunque a menudo recurre.

La paniculitis lúpica es un entidad muy poco frecuente que característicamente afecta el tejido subcutáneo y tiene lugar en un 2% de pacientes con lupus sistémico. La afección mamaria es muy rara, manifestándose en la mamografía como nódulos irregulares o como focos sospechosos de microcalcificaciones. Ecográficamente se han descrito como nódulos mal definidos hiperecogénicos



que afectan la capa grasa, recordando el aspecto de la necrosis grasa. El curso clínico suele ser crónico y recurrente. El tratamiento antimalárico y corticoideo suele ser efectivo.

La xantogranulomatosis necrobiótica es una enfermedad inflamatoria de origen desconocido que habitualmente se clasifica dentro del heterogéneo grupo de las histiocitosis no X y se caracteriza por la presencia de extensas áreas de necrobiosis con focos de granulomatosis conteniendo histiocitos, células xánticas y células de Touton. Clínicamente cursa con depósitos subcutáneos, aunque a veces se acompaña de afección visceral. La afección mamaria en el caso descrito se manifestó en forma de densidades asimétricas múltiples y bilaterales en los estudios radiológicos traduciéndose el carácter sistémico y difuso de la enfermedad.

La mastitis granulomatosa es una enfermedad inflamatoria de origen desconocido propia de la mama caracterizada por una granulomatosis no caseosa ni vasculítica centrada en los lóbulos. Típicamente afecta a mujeres jóvenes en un período inferior a los seis años siguientes al embarazo. Cursa como masas retroareolares y a veces su apariencia ecográfica es muy sugestiva cuando se presenta como lesiones tubulares hipocoidas contiguas arrimadas. La mastitis tuberculosa es en la actualidad muy poco frecuente en el mundo occidental aunque su incidencia aumentó en relación con el sida. La afección mamaria suele ser retrógrada a partir de ganglios linfáticos axilares o de estructuras toracopulmonares y en menor medida hematogena. Radiológicamente se han descrito tres formas diferenciadas de presentación: nodular, difusa y esclerosante, todas ellas sospechosas *per se* de cáncer. La afección concomitante de los ganglios axilares es muy frecuente. El diagnóstico suele ser difícil y se basa habitualmente en la detección de un proceso inflamatorio granulomatoso caseinificante en los estudios citológicos o histológicos, dado que los cultivos no suelen ser positivos.

La enfermedad de Mondor o tromboflebitis de las venas superficiales de la región toracomamaria es un proceso inflamatorio vascular muy infrecuente y autolimitado que característicamente cursa como un cordón longitudinal en la región externa de la mama, a veces identificable mamográfica y ecográficamente. En 12% de casos se asocia con cáncer.

JMSA

Información adicional en: www.sicisalud.com/dato/crosiic.php/74088

La edición en papel de *Radiographics* ingresó en la **Biblioteca Biomédica SIIC** en 2004. La revista es indizada en *Current Contents/Clinical Medicine*, *Index Medicus* y **SIIC Data Bases**. www.sicisalud.com/tit/pp_distinguidas_R.htm#RadioGraphics

*JMSA se desempeña en Hospital de la Santa Creu I Sant Pau, Barcelona, España.

La eutanasia en el paciente oncológico y los cuidados continuos

Carlos Camps Herrero*

describe para Salud(i)Ciencia su artículo editado en
Clinical & Translational Oncology 7(7):278-284, Ago 2005

Valencia, España (especial para SIIC):

El significado de la palabra eutanasia, tal como se entiende en estos tiempos, no se corresponde con la muerte digna sino con la muerte cuando la vida ya no es digna ni hay esperanzas de que lo vuelva a ser. Los actores principales de la polémica son los pacientes y sus familiares, los profesionales y la sociedad en general, que en la actualidad se enfrentan a un difícil debate. Es difícil definir la sutil línea de separación entre los distintos tipos de eutanasia; así, entendemos por eutanasia activa aquellos actos ejecutivos que suponen un acortamiento de la vida del paciente. En ella diferenciamos la eutanasia activa directa, donde la conducta va dirigida a producir la muerte (dolo directo), y la eutanasia activa indirecta, que es la aceptación de que los medios terapéuticos empleados podrían causar la muerte (dolo eventual). Por otro lado, existe la eutanasia pasiva, que consiste en la no adopción de medidas para prolongar la vida, o interrupción del tratamiento. Pese a que es posible legislar sobre la eutanasia activa, pasiva y la asistencia al suicidio, el verdadero problema es la separación moral entre ellas. De esta forma, la diferencia entre contribuir directamente a la muerte del paciente, hacerlo por omisión de un tratamiento indispensable o ayudarlo para que sea él quien se suicide, aunque aparentemente puede parecer tenue, es radicalmente diferente.

En medicina encontramos un procedimiento alternativo a la eutanasia activa voluntaria, que es la sedación, aplicable en los casos en los que sea imposible el control sintomático adecuado con otros medios. El principio del doble efecto está plenamente aceptado en la actualidad, tanto en el mundo médico como en el legislativo. Consiste en la administración de fármacos a la dosis necesaria para aliviar los síntomas aunque pueda producir un efecto adverso no deseado que conduzca al fallecimiento del paciente (eutanasia activa



indirecta). Este riesgo en el paciente sedado es menor de lo que se cree; el paciente muere por causa de la enfermedad en la mayoría de los casos. La aplicación de la sedación en unidades oncológicas oscila entre el 5% y el 30%.

Con la aplicación de los cuidados necesarios, es probable que la mayoría de los enfermos tengan una muerte confortable a través del control correcto de sus síntomas físicos, psíquicos y espirituales, siempre respetando los deseos y las creencias del paciente en la toma de decisiones y evitando la aplicación de tratamientos fútiles. Son los Cuidados Continuos, que deben atender las necesidades de los enfermos y sus familias desde el diagnóstico hasta la muerte, e incluso después de ésta. Con una cobertura adecuada de cuidados no debería ser necesario introducir leyes de suicidio asistido o eutanasia activa voluntaria, ni por la magnitud de la demanda, ni por las dificultades en el adecuado control sintomático. Sin embargo, al final, en el ámbito individual y una vez agotados los recursos de la medicina paliativa, siempre quedarán estas preguntas de difícil contestación. ¿Qué harías tú en una situación amenazante para la dignidad de tu vida? ¿Ejercerías el derecho de autonomía hasta llegar a la eutanasia? ¿Podemos juzgar a los demás?

CCH

Información adicional en: www.siicsalud.com/dato/crosiic.php/77511

La edición en papel de *Clinical & Translational Oncology* ingresó en la **Biblioteca Biomédica SIIC** en 2005. La revista es indizada en **SIIC Data Bases**.

www.siicsalud.com/tit/pp_distinguidas_C.htm#Clin%20Translat%20Oncol
*CCH se desempeña en el Servicio de Oncología Médica. Consorcio Hospital General Universitario de Valencia, Valencia, España.

Actualización en enfermedad hepática alcohólica

Nahum Méndez Sánchez*

describe para Salud(i)Ciencia su artículo editado en
Annals of Hepatology 4(1):32-42, Ene 2005

México DF, México (especial para SIIC):

La cirrosis es una enfermedad con alta prevalencia a nivel mundial; cerca de la mitad de las muertes asociadas a cirrosis pueden ser atribuidas al consumo de alcohol. Esto es más importante en Latinoamérica, donde se llegan a observar las tasas más altas de mortalidad relacionada con el alcohol. Aunque las manifestaciones hepáticas asociadas al consumo de alcohol pueden pasar desapercibidas clínicamente, cerca del 90% de los sujetos alcohólicos tienen esteatosis hepática y entre 5% y 15% evolucionan a cirrosis. En los últimos años se observaron cambios epidemiológicos importantes, particularmente en el sexo femenino, donde existe un incremento notable en el consumo de bebidas alcohólicas.

De los aspectos fisiopatológicos implicados en las manifestaciones hepáticas secundarias al consumo de alcohol se incluyen las enzimas del citocromo P-450, particularmente la isoforma CYP2E1, y la enzima alcohol deshidrogenasa; sin embargo la aparición de la enfermedad depende de diversos factores. Algunas de las principales alteraciones incluyen el metabolismo de la metionina, tales como disminución de la metionina adenosiltransferasa, del glutatión y S-adenosilmetionina, lo que origina grandes alteraciones en la maquinaria celular del hepatocito. Otros mecanismos descritos involucran alteraciones en el metabolismo de la homocisteína y producción de especies reactivas de oxígeno. Los cambios endocrinos también tienen un papel importante en la enfermedad hepática asociada al consumo de alcohol, observándose alteraciones importantes en la producción de leptina, así como en citoquinas inflamatorias, como la molécula de adhesión celular y el factor de necrosis tumoral alfa. Todos estos elementos (y seguramente muchos otros) tienen una consecuencia final, que es la activación de las células estrelladas hepáticas y, consecuentemente, la síntesis de colágeno.

Aunque la síntesis de colágeno es el paso necesario en el desarrollo de fibrosis y cirrosis hepática, el espectro histológico de la enfermedad va de esteatosis a degeneración balonoide, apoptosis, cuerpos de Mallory, megamitocondrias, infiltrado por neutrófilos, fibrosis perivenular, proliferación de los conductos biliares y fibrosis periportal.

El diagnóstico se basa primordialmente en el antecedente del consumo de alcohol (40 g/día y 20 g/día en hombres y en mujeres, respectivamente),



así como en el uso de herramientas como los cuestionarios CAGE o AUDIT. Clínicamente puede cursar completamente asintomática o manifestar las consecuencias de la insuficiencia hepática avanzada. Aunque las pruebas convencionales de laboratorio no logran diferenciar el origen de la hepatopatía en forma certera, el conjunto de manifestaciones clínicas, la relación AST/ALT mayor de 2, la elevación de la gamma glutamiltranspeptidasa y del volumen globular medio tienen una sensibilidad de 79% y especificidad de 98%. Desde fecha reciente, el uso de la transferrina deficiente de carbohidratos parece arrojar resultados prometedores.

Uno de los pilares primordiales en el tratamiento de la hepatopatía asociada al consumo de alcohol es la abstinencia completa, ya que el continuar ingiriendo alcohol se asocia con pronóstico sombrío. El apoyo nutricional es un aspecto primordial, prefiriéndose el uso de la vía enteral (favoreciendo el empleo de aminoácidos ramificados). Entre las maniobras farmacológicas que pueden ser empleadas se encuentran la S-adenosilmetionina, fosfatidilcolina, betaina, pentoxifilina y N-acetilcisteína.

Sin embargo, aquellos pacientes con un factor de discriminación (Maddrey) mayor de 32, el uso de corticoesteroides mejora la supervivencia en un 20%. Recientemente se realizaron ensayos clínicos con el uso de infliximab y etanercept, pero los resultados parecen ser desalentadores. Finalmente, el trasplante renal es el único tratamiento efectivo, pero dada la alta demanda y la poca disposición de órganos, la selección de los candidatos debe ser muy estricta e integral.

El pronóstico de estos pacientes depende del consumo (o no) de alcohol, otros factores de riesgo son la edad, sobrepeso, sexo femenino, hiperglucemia y sobrecarga de hierro y la presencia del virus de hepatitis C.

NMS

Información adicional en www.siicsalud.com/dato/crosiic.php/75723

La edición en papel de *Annals of Hepatology* ingresó en la **Biblioteca Biomédica SIIC** en 2005. La revista es indizada por **SIIC Data Bases**.

[www.siicsalud.com/tit/pp_distinguidas_A2.htm#Annals of Hepatology](http://www.siicsalud.com/tit/pp_distinguidas_A2.htm#Annals%20of%20Hepatology)
*NMS se desempeña en la Fundación Clínica Médica Sur, Tlalpan, México.

Fluctuación estacional de *Aedes aegypti* en Chaco, Argentina

Marina Stein*

describe para Salud(i)Ciencia su artículo editado en
Revista de Saúde Pública 39(4):559-564, Ago 2005

Resistencia, Argentina (especial para SIIC):

El dengue se ha convertido en la principal enfermedad viral en el mundo transmitida por mosquitos, *Aedes aegypti* es el vector en América. Los brotes de esta entidad tienen gran repercusión económica y social debido a su incidencia en lo laboral y en el ausentismo escolar. En 1997, el dengue afectó a 50 millones de personas en el mundo. En 2002 se informaron unos 900 000 casos en el continente americano, incluyendo el dengue hemorrágico, su manifestación clínica más grave, con 28 países afectados.

Aedes aegypti es un mosquito doméstico y de hábitos diurnos, cuyos estados inmaduros (huevos, larvas y pupas) se desarrollan en una amplia variedad de criaderos artificiales: los neumáticos en desuso son los más importantes en términos de producción de estos mosquitos, así como los recipientes de tamaño pequeño a mediano y de boca amplia. En 1947, la OPS tomó a su cargo las campañas de erradicación de *A. aegypti* de América, debido a los brotes de fiebre amarilla que se habían registrado en el continente. En diciembre de 1963, 17 países y territorios del continente americano, incluida la Argentina, certificaron su erradicación. En la década de 1970, el apoyo a los planes de vigilancia y control de estos mosquitos disminuyó, de modo que hacia finales de la misma década numerosos países habían sido recolonizados por *A. aegypti*. En 1987 se detectó nuevamente en Formosa y Misiones (nordoste argentino). Actualmente, está presente en la Ciudad Autónoma de Buenos Aires y en las provincias de Buenos Aires, Catamarca, Chaco, Córdoba, Corrientes, Entre Ríos, Formosa, Jujuy, La Pampa, La Rioja, Mendoza, Misiones, Salta, Santa Fe, Santiago del Estero y Tucumán, registrándose en 580 de 854 municipios del país.

Si se tiene en cuenta que las características biológicas de *A. aegypti* pueden variar de acuerdo con las particularidades de cada localidad, estudiar su comportamiento en las localidades infestadas es de suma importancia para orientar las acciones de control. La ciudad de Resistencia es una de las 580



localidades del país que el Ministerio de Salud de la Nación identifica como de alto riesgo en cuanto a la posibilidad de que se produzca un brote de dengue. Entre octubre de 2002 y noviembre de 2003 se estudió la fluctuación estacional de *A. aegypti* en Resistencia, mediante la colecta semanal de huevos con ovitrampas y a lo largo de 58 semanas de muestreo.

Los resultados obtenidos en ese estudio mostraron que la mayor actividad registrada para la población natural de *A. aegypti* en la ciudad de Resistencia estuvo asociada al período de mayores precipitaciones y temperatura. Se recolectaron huevos de *A. aegypti* en primavera, verano y otoño. En invierno, por debajo de los 16.5°C no se registró actividad de las hembras de *A.*

aegypti, es decir, no se recolectaron huevos. La mayor actividad de *A. aegypti* en la localidad estudiada se registró principalmente entre noviembre y diciembre (colectándose el 70% del total de huevos), en respuesta a las altas temperaturas y a las mayores precipitaciones, pero con otro pico en abril, aunque menos importante, coincidente con las lluvias de otoño. Por lo tanto, estos períodos serían de mayor importancia desde el punto de vista epidemiológico ante la entrada de personas infectadas y en período de viremia a la ciudad de Resistencia. El patrón de oviposición de estos mosquitos debería ser tenido en cuenta por las autoridades de la Salud Pública a la hora de planificar las acciones de prevención y control del dengue.

MS

Información adicional en www.sicssalud.com/dato/crosiic.php/77411

La edición en papel de *Revista de Saúde Pública* ingresó en la **Biblioteca Biomédica SIIC** en 2003. La revista es indizada en **SIIC Data Bases**.

www.sicssalud.com/lmr/articlav2.htm

*MS se desempeña en el Instituto de Medicina Regional, Resistencia, Argentina.

Posible implicación del parvovirus B19 en la etiopatogenia de la arteritis de células gigantes

Roberto Alvarez Lafuente*

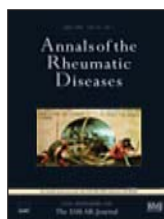
describe para Salud(i)Ciencia su artículo editado en
Annals of the Rheumatic Diseases 64(5):780-782, May 2005

Madrid, España (especial para SIIC):

La arteritis de células gigantes (ACG) es una vasculitis sistémica de etiología desconocida que se caracteriza, principalmente, por una inflamación aguda de las arterias extracraneales; se presenta casi exclusivamente en mayores de 50 años y para realizar un diagnóstico de certeza se requiere una biopsia de la arteria temporal. Aunque la ACG ha sido relacionada con distintos factores genéticos que conferirían susceptibilidad a padecer la enfermedad, éstos no bastarían para explicar, por ejemplo, la marcada variación geográfica existente en relación con la prevalencia de la enfermedad, así como las fluctuaciones temporales en su incidencia. Por todo ello se ha sugerido la posible implicación de factores ambientales, principalmente virus, en la patogenia de la enfermedad.

El propósito de este estudio fue determinar la prevalencia y la carga viral de tres virus que en algún momento fueron relacionados con la ACG: el parvovirus B19 (B19), el virus de la varicela zóster (VZV) y el virus herpes humano tipo 6 (VHH-6), en biopsias de arteria temporal de pacientes con sospecha de padecer ACG. Estos pacientes se dividieron en dos grupos de estudio: 57 para los que la biopsia confirmó el diagnóstico de sospecha y 56 que al no mostrar evidencia histológica de vasculitis constituyeron el grupo control. A partir de las biopsias de arteria temporal se extrajo el ADN, que se analizó mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR) cuantitativa en tiempo real, con el fin de detectar la presencia de genomas virales pertenecientes a los virus anteriormente mencionados, así como de medir la carga viral de las muestras positivas. De este modo, abordamos la hipótesis de la posible implicación del B19, VZV y VHH-6 en la patogenia de la ACG.

Los resultados obtenidos mostraron que la carga viral del B19 no sólo era significativamente más alta entre los pacientes con ACG ($p = 0.007$), sino que, además, al comparar el número de muestras positivas de B19 con más de 100 copias/µg de ADN, la significación estadística aumentó ($p = 0.001$): 67.8% entre los pacientes con biopsia que confirmaba el diagnóstico de sospecha y 23.8% entre los controles. Sin embargo, no encontramos ningún tipo de diferencia estadísticamente significativa para los otros dos virus



analizados (VZV, VHH-6), ni en cuanto a la prevalencia de ADN, ni en cuanto a la carga viral.

En este estudio no sólo se analizó la presencia o ausencia de un posible factor ambiental relacionado con la ACG, sino que por primera vez se trató de cuantificar por PCR cuantitativa en tiempo real. A esto debemos sumar que el tamaño muestral de nuestro estudio es, hasta la fecha, el mayor de los publicados en este campo. En cuanto a los resultados obtenidos, las altas prevalencias que muestra el B19 en los dos grupos de población parecen estar relacionadas con la avanzada edad de los pacientes, y ello podría justificar el no haber encontrado ninguna diferencia estadísticamente significativa. Sin embargo, al analizar las cargas virales, vemos que mientras en el grupo control el virus se encontraba probablemente en estado latente, en la mayoría de los pacientes con ACG el virus se estaba replicando activamente. No obstante, debe quedar claro que la detección de ADN viral o bacteriano en las biopsias de arteria temporal no implica automáticamente la participación de estos microorganismos en la ACG. Sin duda, son necesarios más estudios en los que se analice la carga viral del B19 en pacientes con ACG por PCR cuantitativa en tiempo real que nos ayuden a comprender los posibles mecanismos a través de los cuales la reactivación del B19 se relacionaría con la etiopatogenia de la ACG, y con el fin de establecer un posible punto de corte a partir del cual se establecería una relación directa entre la carga viral y los hallazgos histopatológicos.

RAL

Información adicional en www.sicssalud.com/dato/crosiic.php/74267

La edición en papel de *Annals of the Rheumatic Diseases* ingresó en la **Biblioteca Biomédica SIIC** en 2003. La revista es indizada en Index Medicus (Medline), ISI Current Contents (Web of Science), Excerpta Medica (Embase) y **SIIC Data Bases**.

[www.sicssalud.com/tit/pp_distinguidas_A2.htm#Annals of the Rheumatic Diseases](http://www.sicssalud.com/tit/pp_distinguidas_A2.htm#Annals%20of%20the%20Rheumatic%20Diseases)

*RAL se desempeña en el Hospital Clínico San Carlos, Madrid, España.

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.

Interferón beta-1b en la polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica en un paciente con esclerosis múltiple



Eduardo Durán Ferreras

Servicio de Neurología, Hospital Universitario "Virgen Macarena", Sevilla, España

Introducción

La afección desmielinizante de forma concomitante del sistema nervioso central (SNC) y periférico (SNP), aunque descrita previamente, es un hecho infrecuente.¹ Este el caso de un paciente que presentó en forma simultánea esclerosis múltiple secundariamente progresiva (EMSP) y polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica (PDIC). Dada la falta de respuesta de la segunda a los tratamientos convencionales, se valoró la respuesta al interferón beta 1b (IFN-beta-1b), que se utilizó como tratamiento de la primera. Es la primera experiencia en la literatura al respecto.

Caso clínico

Paciente varón de 30 años con antecedentes de hepatitis A, amigdalectomizado, dismetría de caderas con tratamiento ortopédico y pies cavos. No tiene antecedentes de consanguinidad ni de exposición a tóxicos. A los 14 años presentó un cuadro constitucional en relación con un proceso faríngeo con posterior disminución de fuerza en los miembros inferiores—sobre todo en la pierna izquierda— que luego progresó a los miembros superiores aunque con menor intensidad. Dos semanas antes de este cuadro había presentado micción imperiosa. El cuadro cedió parcialmente con antiinflamatorios no esteroides y esteroides.

En febrero de 2000, con 28 años, nota dificultad progresiva para caminar, arrastra los pies, refiere mucha inestabilidad, así como disminución de la sensibilidad táctil en ambos miembros inferiores y luego en los dedos de las manos, sobre todo en la izquierda. Aunque había mejorado con corticoides orales, el cuadro continuó progresando, por lo que acudió al servicio de urgencias de nuestro centro, donde se decidió su ingreso para evaluación.

El resultado de la exploración general fue normal, salvo los pies cavos. En la exploración neurológica se halló hipoestesia táctil leve en la mano izquierda, así como hipoestesia vibratoria y artrocinética en extremidades inferiores, fuerza conservada en las cuatro extremidades, discreto aumento del tono en las extremidades inferiores, abolición de reflejos de estiramiento muscular, signo de Babinski bilateral, marcha neuropática con estepaje bilateral y signo de Romberg positivo con lateropulsión a la derecha.

En cuanto a las pruebas complementarias, se hallaron resultados normales o negativos en el hemograma, velocidad de sedimentación, bioquímica general, lípidos, orina, inmunoproteínas, proteinograma, serología para *Bruceella*, *Salmonella*, *Borrelia* y luética, autoanticuerpos tipo ANA, AMA, anti-DNA y antigangliósidos. El LCR fue acelular y mostró parámetros normales de glucosa y proteínas, aunque esto último en el límite superior normal. No existía síntesis intratecal de IgG. Se practicó una RM de columna dorsolumbar, que fue normal, y otra de cráneo en la que se detectaron pequeñas lesiones periventriculares de dudoso significado que no se recogen en el informe radiológico. Por último se realizó un estudio electromiográfico que mostró alargamiento de latencias distales con disminución de velocidades de conducción motoras en ambos nervios peroneos y tibiales, con normalidad de los surales, que fue compatible con una probable PDIC. Tras una muy discreta mejoría de la sintomatología con un ciclo de inmunoglobulinas por vía intravenosa (IGIV) es dado de

alta para control ambulatorio.

Diez meses después el paciente reingresa por progresión del cuadro neurológico con respuesta cada vez más reducida al tratamiento con IGIV recibido en ese período. En la nueva exploración neurológica se halló, añadido a los hallazgos anormales del ingreso previo, oftalmoparesia internuclear en ambas miradas laterales, discreta paresia de predominio distal en extremidades inferiores, hipoestesia vibratoria en miembros superiores y anestesia en los inferiores.

Se repitieron las pruebas analíticas; todas fueron normales excepto el LCR que mostró 9 células, hiperproteínorraquia (albúmina 39.9) y síntesis intratecal de IgG, con un índice de Tibbling/Link de 0.5. Se detectaron bandas oligoclonales. El nuevo estudio de velocidades de conducción mostró una importante disminución de las motoras, aun mayor que en el estudio previo, sin actividad de denervación. En los potenciales evocados existía un aumento de las latencias tanto en los visuales como en los somestésicos; los acústicos eran normales. La nueva RM craneal mostró lesiones hiperintensas en T2 en hemisferios cerebrales así como en pedúnculo cerebeloso izquierdo, compatibles con enfermedad desmielinizante. Por último, se realizó biopsia de nervio sural, en la que se observó desmielinización y degeneración axonal, así como imágenes de remielinización con formaciones incipientes en "bulbo de cebolla".

Al paciente se le diagnostica una afección crónica del SNP que clínica, histológica y neurofisiológicamente permite el diagnóstico de certeza de una PDIC. A la vez existe una enfermedad desmielinizante del SNC que por la edad del paciente, la clínica y las pruebas complementarias es compatible con esclerosis múltiple remitente recidivante. Se lo trata con un ciclo de esteroides endovenosos y es dado de alta.

Dado que cada vez presenta menor respuesta a los pulsos con esteroides intravenosos (1 g/24 h durante 3 a 5 días) y a los ciclos con IGIV (0.4 g/kg/24 h durante 5 días), y teniendo en cuenta que presentaba EM con una puntuación en la escala EDSS de 4.0, se decide valorar la eficacia del tratamiento con IFN-beta-1b que había sido aprobado para su EM para la PDIC que presentaba concomitantemente. La dosis de administración fue de 250 µg subcutáneos en días alternos. El primer mes presentó síndrome seudogripal. Además, en coincidencia con el tratamiento con corticoides orales a dosis altas utilizado para la PDIC, presentó necrosis cutánea. Este hecho determinó la suspensión del tratamiento esteroideo, lo que empeoró la debilidad y la inestabilidad del paciente, y lo obligó a utilizar un bastón. Desde otoño de 2003 sufrió dos claros brotes medulares, su EDSS actual (agosto 2004) es de 6.0, lo que nos decidió a iniciar el tratamiento con mitoxantona.

El estudio neurofisiológico no resultó útil para monitorizar la respuesta de la PDIC dado que ni las latencias ni las velocidades de conducción de los nervios en las extremidades inferiores se modificaron coincidiendo con empeoramiento o mejoría clínica, como obtención de patelares previamente abolidos.

Discusión

La coexistencia de desmielinización central y periférica, aunque descrita previamente, es un hecho infrecuente.¹ Nuestro paciente presentaba EM y PDIC concomitantes, aunque más rara aún es la coexistencia de EM asociada a una poliradiculopatía desmielinizante aguda (síndrome de Guillain-Barré).² El cuadro clínico, unido a los hallazgos en los potenciales evocados y de RM, permite, según los criterios de Poser,³ el diagnóstico de EM. Por otra parte, la existencia de un cuadro de debilidad progresiva

Participaron en la investigación: Guillermo Navarro Mascarell, Guillermo Izquierdo Ayuso, Servicio de Neurología; Juan M. Segura Sánchez, Ricardo González-Cámpora, Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Universitario "Virgen Macarena", Sevilla, España.

Parte de este trabajo fue presentado como comunicación póster en la LIII Reunión Anual de la SEN (Barcelona, 2001).

con hiperproteíorraquia, hallazgos de desmielinización en los estudios de conducción motora y, sobre todo, una biopsia compatible en ausencia de historia familiar de polineuropatía, exposición a tóxicos o enfermedad sistémica que lo explique, permiten el diagnóstico de PDIC.⁴

En la literatura se registran varios casos de la coexistencia de desmielinización central y periférica tanto en adultos⁵⁻⁹ como en niños.^{1,10} No siempre ambas son sintomáticas, sino que a veces una se encuentra como hallazgo en un paciente que presenta la otra.⁶ Aunque se ha planteado que se trata de la misma enfermedad que afecta los dos tipos de mielina, central y periférica,⁵ se considera que la PDIC es la "versión" periférica de la EM. Ambas comparten el tipo de evolución (progresiva o en brotes) y se caracterizan por desmielinización focal.¹¹ Además, en las dos hay disminución de la actividad de los linfocitos T supresores.^{12,13}

Hace ya años que se aprobó, sobre la base de ensayos clínicos, el empleo del IFN-beta-1b en el tratamiento de la EM, pues disminuye el número y la gravedad de los brotes.¹⁴ La patogénesis de la PDIC (término acuñado por primera vez por Dyck y col. en 1982¹⁵) es desconocida, aunque se postula un mecanismo inmune, al igual que en la EM.^{5,16} La respuesta a los tratamientos inmunosupresores y su asociación con enfermedades apoyan esta hipótesis.¹⁷ El pronóstico de la enfermedad es variable, aunque entre el 4% y el 30% de los pacientes desarrollan una incapacidad moderada a grave, de los cuales fallece el 3% al 7%.¹⁷ La mayoría de los pacientes responden a los esteroides, a drogas inmunosupresoras como la azatioprina, a la plasmáferesis o a IGIV. Sin embargo, hasta 30% de esos pacientes no responden o dejan de responder a las terapias convencionales, como le ocurrió a nuestro paciente.¹⁷⁻²⁰

En 1995, Choudhary y col. trataron con IFN-beta-1a subcutáneo a una paciente que había dejado de responder a los tratamientos convencionales que previamente habían sido eficaces.²¹ A los tres meses de iniciado el tratamiento la paciente había mejorado clínicamente de manera notable. Posteriormente, un ensayo cruzado con diez pacientes comparó el IFN-beta-1a subcutáneo frente a placebo para la PDIC resistente al tratamiento habitual, no arrojó datos de ese tratamiento que fuera eficaz.¹⁷ También con IFN-beta-1a, aunque intramuscular, se trataron tres niños con EM y durante la terapia con dicho fármaco desarrollaron PDIC, por lo que este tratamiento profiláctico tampoco parece ser de utilidad.¹ Vallat y col. trataron con IFN-beta-1a intramuscular a 20 pacientes con PDIC resistente a IVIG y consideran que además de ser seguro y bien tolerado es un tratamiento eficaz.²² No están claras las razo-

nes de esta aparente disparidad entre los dos principales estudios con IFN-beta-1a.^{17,22} Además del escaso número de pacientes de ambos (por lo que las conclusiones han de ser forzosamente parciales) y de que el ensayo de Vallat y col.²² era abierto, sin grupo placebo, su duración fue distinta. Tratándose de una enfermedad crónica es posible que se precise una duración del tratamiento más prolongada que los tres meses que Hadden y col.¹⁷ decidieron. Otro inmunomodulador, como el IFN-alfa-2a, fue probado en pacientes con PDIC, obteniéndose mejoría clínica en algunos pacientes.¹⁶ Nuestro enfermo presentó mejoría clínica que no se correlacionó con la mejoría de las velocidades de conducción. Esta disociación electroclínica fue descrita previamente.^{16,22}

Es difícil explicar esta disparidad de resultados entre el IFN-beta (con datos contradictorios en los estudios) y el IFN-alfa, que parece eficaz, dado que sus funciones inmunológicas son similares.¹⁷ Un motivo podría ser el escaso número de pacientes tratados con ambos fármacos. Se ha esgrimido que los pacientes presentaban una enfermedad resistente al menos a uno de los tratamientos convencionales, y en muchos casos a todos ellos, por lo que dicha enfermedad estaba muy evolucionada. Por ello es posible que existiera un déficit establecido debido a degeneración axonal sin componente inflamatorio, lo que justificaría su falta de respuesta. Es decir que no se puede descartar la eficacia de este tratamiento en una fase más temprana de la enfermedad.¹⁷ En cualquier caso, esto ocurría con ambos IFN (alfa y beta). Además el IFN-beta-1a subcutáneo ha sido utilizado de forma aleatorizada frente a placebo en la polirradiculoneuritis desmielinizante aguda o síndrome de Guillain-Barré (ambos asociados al uso de IGIV) sin que se hallaran diferencias entre los dos grupos en cuanto a mejoría clínica.²³

En nuestro caso se valoró la eficacia del IFN-beta-1b en la PDIC pues ése era el fármaco indicado para la EM que presentaba concomitantemente. No hemos encontrado en la literatura datos acerca del tratamiento de la PDIC ni de ninguna otra neuropatía con dicho IFN. La PDIC que presentaba nuestro paciente había sido resistente a las terapias convencionales (esteroides e IGIV). Tampoco respondió al IFN-beta-1b. Sin embargo, creemos que en pacientes con PDIC resistente a las terapias habituales debe valorarse el uso de otros tratamientos como el IFN-beta (entre ellos, el 1b) dada las similitudes descritas entre esta enfermedad y la EM, que sí responde a esta terapia.

Los autores no manifiestan "conflictos de interés".

Bibliografía

- Pirko I, Kuntz NL, Patterson M, Keegan BM, Weinshenker BG, Rodríguez M. Contrasting effects of IFN-beta and IVIG in children with central and peripheral demyelination. *Neurology* 2003; 60:1697-1699.
- Capello E, Roccatagliata L, Schenoe A, Gazzola P, Inglese M, Abbruzzese M, et al. Acute axonal form of Guillain-Barré syndrome in a multiple sclerosis patient: chance association or linked disorders? *Eur J Neurol* 2000; 7:223-225.
- Poser CM, Paty DW, Scheinberg L, McDonald WI, Davis FA, Eberg GC, et al. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. *Ann Neurol* 1983; 13:227-231.
- Latov N. Diagnosis of CIDP. *Neurology* 2002; 59 (suppl 6):S2-S6.
- Quesada MA, Izquierdo G, Bautista J, Chinchon I. Polineuropatía crónica desmielinizante asociada a esclerosis múltiple. Un paciente y dos enfermedades. *Rev Neurol* 1995; 23:1053-1055.
- Ormerod IE, Waddy HM, Kermede AG, Murria NM, Thomas PK. Involvement of the central nervous system in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: a clinical, electrophysiological and magnetic resonance imaging study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1990; 53:789-793.
- Waxman SG. Peripheral nerve abnormalities in MS. *Muscle Nerve* 1993; 16:1-5.
- Feasby TE, Hahn AF, Koopman WJ, Lee DH. Central lesions in CIDP: an MRI study. *Neurology* 1990; 40:476-478.
- Di Tarpani G, Carnevale A, Cioffi RO, Massaro AR, Profice P. MS associated with peripheral demyelinating neuropathy. *Clin Neuropathol* 1996; 15:135-138.
- Rodríguez Casero MV, Shield LK, Coleman LT, Kornberg AJ. Childhood chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy with central nervous system demyelination resembling multiple sclerosis. *Neuromusc Disord* 2003; 13:158-161.
- Toyka KV, Hartung HP. Chronic inflammatory polyneuritis and neuropathies. *Curr Opin Neurol* 1996; 9:240-250.
- Antel J, Bania M, Noronha A, Neely S. Defective supresor cell function mediated by T8⁺ cell lines from patients with progressive multiple sclerosis. *J Immunol* 1986; 137:3436-3439.

- De Luca G, Lugesani A, Iarlori C, Marzoli F, Uncini A, Gambi D. Interferon beta normalizes supresor cell function in dysimmune neuropathies. *J Neuroimmunol* 1998; 82:1-4.
- IFNB Multiple Sclerosis Study Group. Interferon beta 1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. Clinical results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology* 1993; 43:655-661.
- Dyck PJ, O'Brien PC, Oviatt KF, Dinapoli RP, Daube JR, Bartleson JD, et al. Prednisone improves chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy more than no treatment. *Ann Neurol* 1982; 11:136-141.
- Gorsen KC, Ropper AH, Clark BD, Dew RB, Simovic D, Allam G. Treatment of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy with interferon-alpha 2a. *Neurology* 1998; 50:84-87.
- Hadden RD, Sharrack B, Bensa S, Soudain SE, Hughes RA. Randomized trial of interferon-beta-1a in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Neurology* 1999; 53:57-61.
- Gorsen KC, Allam G, Ropper AH. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: clinical features and response to treatment in 67 consecutive patients with and without monoclonal gammopathy. *Neurology* 1997; 48:321-328.
- Hahn AF, Bolton CF, Zochodne D, Feasby TE. Intravenous immunoglobulin treatment in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. A double-blind, placebo-controlled cross-over study. *Brain* 1996; 119:1067-1077.
- Hahn AF, Bolton CF, Pillay N, Chalck C, Benstead T, Bril V, et al. Plasma exchange therapy in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. A double-blind, sham-controlled, cross-over study. *Brain* 1996; 119:1055-1066.
- Choudhary PP, Thompson N, Hughes RA. Improvement following interferon beta in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *J Neurol* 1995; 242:252-253.
- Vallat JM, Hahn AF, Leger JM, Cros DP, Magy L, Tabaraud F, et al. Interferon beta 1a as an investigational treatment for CIDP. *Neurology* 2003; 60 (suppl3):S23-S28.
- Pritchard J, Gray IA, Idrisova ZR, Lecky BR, Sutton IJ, Swan AV, et al. A randomized controlled trial of recombinant interferon beta 1a in Guillain-Barré syndrome. *Neurology* 2003; 61:1282-1284.