

# Profilaxis de las infecciones bacterianas con fluoroquinolonas en pacientes neutropénicos: experiencia luego de 20 años de estudio

## *Prophylaxis of bacterial infections in neutropenic patients with fluoroquinolones: lesson from 20 years of study*

Center of Preventive Medicine & HIV Outpatient Clinic, Verona, Italia



Mario Cruciani, Columnista Experto de SIIC  
Center of Preventive Medicine & HIV Outpatient Clinic, Verona, Italia  
Página del autor: [www.siicsalud.com/dato/dat049/06705000a.htm](http://www.siicsalud.com/dato/dat049/06705000a.htm)

### Abstract

*Fluoroquinolones have been studied extensively as prophylaxis in neutropenic cancer patients. Their efficacy has been reviewed in several meta-analyses. As yet, there is no question that prophylaxis with fluoroquinolones has led to a decrease in the occurrence of gram-negative infections in neutropenic patients. By contrast, the benefits of fluoroquinolone prophylaxis on other parameters of infection-related morbidity and on the occurrence of infection-related mortality are not evident. Part of the limited overall effectiveness of fluoroquinolone prophylaxis is related to the inadequate coverage for gram-positive bacteria. The results of a meta-analysis do not support the routine use of gram-positive coverage in combination with quinolone prophylaxis in neutropenic patients; however, the use gram-positive coverage can be considered in particular subgroups of neutropenic patients, such as those with more severe neutropenia, oral mucositis, bone marrow transplantation, and receiving high-dose cytosine arabinoside. Recent well conducted, large clinical trials confirm the long lasting efficacy of fluoroquinolones prophylaxis. There is also evidence that fluoroquinolones prophylaxis is a cost-effective intervention. Moreover, a reduction in mortality has been demonstrated in a recent meta-analysis, and reports from cancer centers in Europe have shown a striking rebound of gram-negative bacteremias after discontinuation in the use of prophylaxis with fluoroquinolones. In light of these findings, prophylaxis with a quinolone during granulocytopenia, where resistance permits, is still appropriate.*

Key words: granulocytopenia, antibiotic prophylaxis, quinolones, cancer  
Artículo completo en inglés: [www.siicsalud.com/dato/dat049/06705000i.htm](http://www.siicsalud.com/dato/dat049/06705000i.htm)

A fin de reducir el riesgo de infección durante la granulocitopenia se estudiaron diversas estrategias. Las medidas utilizadas incluyeron el aislamiento del paciente, las transfusiones de granulocitos, la inmunización activa o pasiva, la aceleración de la recuperación de los neutrófilos con litio o factores recombinantes estimulantes de colonias y el uso de profilaxis con agentes antimicrobianos.<sup>1-4</sup> La utilización de agentes antibacterianos, sin embargo, aún suscita interés como una medida potencialmente efectiva para la profilaxis en pacientes neutropénicos.

Debido a que la mayoría de las infecciones en los pacientes con granulocitopenia puede originarse a partir de la microflora que coloniza la piel y las superficies mucosas, la eliminación de los microorganismos endógenos de esos sitios corporales debería proteger contra las infecciones. Esto puede conseguirse mediante la administración de antimicrobianos dirigidos selectivamente a los potenciales microorganismos patógenos, sin afectar la flora anaeróbica responsable de la denominada colonización de resistencia del tracto digestivo.<sup>5</sup>

Recepción: 15/2/2006 - Aprobación: 4/8/2006

Enviar correspondencia a: Mario Cruciani, Center of Preventive Medicine & HIV Outpatient Clinic, 37135, Verona, 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/des049/06705000a.htm](http://www.siicsalud.com/des/des049/06705000a.htm)

### Resumen

Las fluoroquinolonas han sido extensamente estudiadas como profilaxis en los pacientes oncológicos con neutropenia. Su eficacia se revisó en diversos metaanálisis. Hasta el momento, no hay dudas acerca de que la profilaxis con fluoroquinolonas produjo una disminución en la aparición de infecciones gramnegativas en los individuos neutropénicos. Por el contrario, los beneficios de la profilaxis con fluoroquinolonas sobre otros parámetros de la morbimortalidad secundaria a la infección no fueron evidentes. En parte, la efectividad global limitada de la profilaxis con fluoroquinolonas se relaciona con la cobertura inadecuada de las bacterias grampositivas. Los resultados de un metaanálisis no avalaron el uso rutinario de cobertura frente a las bacterias grampositivas en combinación con la profilaxis con fluoroquinolonas en pacientes neutropénicos. Sin embargo, la utilización de cobertura frente a gérmenes grampositivos puede considerarse en subgrupos especiales, como las personas con neutropenia grave, mucositis oral, trasplante de médula ósea y tratamiento con altas dosis de arabinósido de citosina. Recientemente, ensayos clínicos grandes, bien realizados, confirmaron la eficacia a largo plazo de la profilaxis con fluoroquinolonas. También hay pruebas de que la profilaxis con fluoroquinolonas constituye una intervención costo-efectiva. Además, se demostró una reducción de la mortalidad en un metaanálisis reciente y en informes provenientes de los centros oncológicos de Europa se comprobó un rebote importante de las bacteriemias por patógenos gramnegativos después de la interrupción de la profilaxis con fluoroquinolonas. En vista de estos hallazgos, la profilaxis con quinolonas durante la granulocitopenia, siempre y cuando la resistencia lo permita, aún es apropiada.

Palabras clave: granulocitopenia, profilaxis antibiótica, quinolonas, cáncer

Los primeros estudios con antibióticos orales no absorbibles (AONA) demostraron una disminución en las tasas de infección en los pacientes neutropénicos. No obstante, los regímenes con AONA no son bien tolerados, lo cual dificulta la adhesión al tratamiento.<sup>2,4</sup> Además, la utilización de AONA se asoció con colonización por cepas gramnegativas resistentes.

Para evaluar la eficacia de la profilaxis con trimetoprima-sulfametoxazol (TMP/SMX) en pacientes neutropénicos se llevaron a cabo distintos estudios clínicos. Si bien los primeros ensayos sugirieron un beneficio de la profilaxis con TMP/SMX, diversos estudios adicionales arrojaron resultados negativos. Nuevamente, la resistencia se volvió un problema importante con el uso de TMP/SMX. Al respecto, en el gran estudio EORTC (*European Organization for Research and Treatment of Cancer*), las tasas de aislamiento en los hemocultivos de cepas resistentes a TMP/SMX fueron significativamente más elevadas en las personas tratadas con TMP/SMX en comparación con las que recibieron placebo (80% versus 26%, respectivamente).<sup>6</sup>

La práctica que ha permanecido más tiempo es la utilización de profilaxis antibacteriana con fluoroquinolonas. Las fluoroquinolonas fueron introducidas en la década del '80 y desde entonces se estudiaron extensamente como profilaxis en pacien-

tes neutropénicos con cáncer. No obstante, después de más de 20 años de uso clínico, aún suscita interés lo apropiado de la utilización de las fluoroquinolonas en este grupo de pacientes. Su eficacia fue revisada en diversos metaanálisis.<sup>7-10</sup> Hasta el momento, no hay dudas acerca de que la profilaxis con fluoroquinolonas produce una disminución en la aparición de infecciones por gérmenes gramnegativos en los individuos neutropénicos. Cuando se utilizan las quinolonas como profilaxis, la tasa de bacteriemia por microorganismos gramnegativos se reduce a un 1%-2%.<sup>7,11</sup> Por el contrario, los beneficios de la profilaxis con fluoroquinolonas sobre otros parámetros de la morbilidad secundaria a la infección, como la aparición de infección por bacterias grampositivas y fiebre, la necesidad de antibióticos sistémicos y la mortalidad relacionada con la infección no fueron evidentes (figura 1). En parte, la efectividad global limitada de la profilaxis con fluoroquinolonas se relaciona con su actividad inadecuada ante las bacterias grampositivas. Los resultados de los ensayos en los cuales las quinolonas se compararon con TMP/SMX, AONA o placebo mostraron que las quinolonas no fueron efectivas para prevenir las infecciones por gérmenes grampositivos. Estas observaciones, junto con el incremento bien documentado en la incidencia de infecciones por microorganismos grampositivos observado en muchos centros oncológicos,<sup>12,15</sup> llevó a que muchos investigadores evaluaran la eficacia de incrementar la actividad de la profilaxis con quinolonas ante organismos grampositivos y, más recientemente, a valorar las quinolonas con actividad extendida frente a patógenos grampositivos. Se publicaron diversos estudios aleatorizados de quinolonas solas o con macrólidos, vancomicina oral y penicilina, y mediante una reseña sistemática y metaanálisis evaluamos las pruebas disponibles.<sup>10</sup> Se informan los principales resultados de este estudio.

### Metaanálisis del aumento de la actividad contra gérmenes grampositivos a la profilaxis con quinolonas en pacientes neutropénicos<sup>10</sup>

En este metaanálisis, 9 ensayos (1 202 pacientes) cumplieron los criterios de inclusión. Entre los 9 estudios incluidos en el análisis, 5 describieron los métodos de aleatorización y dos fueron de tipo ciego. En general, hubo uniformidad en los criterios de selección de los pacientes, el ámbito, la definición de los criterios de valoración y las características de los pacientes incluidos en los ensayos. Los estudios aleatorizados incluyeron compararon los regímenes profilácticos basados en fluoroquinolonas (ciprofloxacina, ofloxacina, pefloxacina o norfloxacina) combinados con drogas activas específicamente frente a bacterias grampositivas (rifampicina, vancomicina, amoxicilina, roxitromicina, penicilina oral o intravenosa) con un grupo control en el cual los participantes recibieron fluoroquinolonas solamente.

En comparación con los pacientes tratados sólo con fluoroquinolonas, aquellos que recibieron profilaxis de amplio espectro frente a patógenos grampositivos experimentaron 11.1% menos episodios bacteriémicos (de 29.5% a 18.4%), como consecuencia de la disminución de las infecciones estreptocócicas y por estafilococo coagulasa negativo (tabla 1\*). También hubo pruebas limitadas acerca de una reducción en la morbilidad por fiebre en las personas tratadas con profilaxis con fluoroquinolonas. Esta reducción significó una disminución del 6.7% (del 78.5% al 71.7%) en el número de pacientes febriles, pero los episodios de fiebre inexplicada y el primer día de fiebre fueron comparables entre los grupos. Además, no aumentó significativamente la profilaxis con quinolonas contra microorganismos grampositivos en cuanto a la mortalidad secundaria a la infección (riesgo relativo [RR] 0.95, intervalo de confianza del 95% [IC], 0.53-1.71). Por el contrario, los efectos adversos fueron significativamente menos comunes entre los receptores de fluoroquinolonas solamente en comparación con los pacientes tratados con fluoroquinolonas en combinación con profilaxis contra gérmenes grampositivos (RR 0.46, IC 0.28-0.76,  $p = 0.003$ ).

En ambos grupos, *Staphylococcus aureus* se aisló de los hemocultivos en un porcentaje insignificante (0.4%). Por el contrario, los estafilococos coagulasa negativos constituyeron la principal causa de bacteriemia, con 135 episodios informados en 1 202 pacientes (11.2%). Dado que el incremento de las bacteriemias por estafilococos coagulasa negativos está estre-

chamente relacionado con el aumento en el uso de catéteres intravenosos; las estrategias dirigidas a la manipulación óptima de los dispositivos intravasculares, como la inserción y el mantenimiento, evitarían estas infecciones de modo más eficiente que el uso de profilaxis con antibióticos sistémicos.<sup>16</sup>

En general, los resultados del análisis no avalan el uso rutinario de antibióticos contra gérmenes grampositivos en combinación con la profilaxis con quinolonas en los pacientes neutropénicos. Si se toma en cuenta la ausencia de un beneficio claro en cuanto a algunos parámetros de morbilidad y mortalidad, esto probablemente tenga sentido en subgrupos especiales de personas neutropénicas. La profilaxis con actividad contra patógenos grampositivos fue uniformemente efectiva en reducir las infecciones estreptocócicas. Los factores de riesgo identificados para infecciones estreptocócicas comprenden: neutropenia grave, mucositis oral, trasplante de médula ósea y administración de altas dosis de arabinósido de citosina.<sup>14,15</sup> De acuerdo con estas observaciones, este tipo de estrategia profiláctica es de particular eficacia en pacientes neutropénicos con alto riesgo de infección estreptocócica. Por el contrario, la profilaxis debe evitarse en los individuos en los cuales se espera que la neutropenia sea corta y la mucositis poco común (tumores sólidos, ciertos tipos de linfomas). Deben tenerse en cuenta los problemas con la tolerabilidad cuando se indica profilaxis. La utilización de rifampicina puede provocar una alta incidencia de efectos indeseables. Se demostró que la vancomicina oral y la penicilina fueron al menos tan efectivas como la rifampicina, con mejor tolerabilidad, de modo que deben preferirse en estos casos. Sin embargo, debe monitorearse estrictamente y sopesarse el potencial para la emergencia de estreptococos resistentes a penicilina y enterococos resistentes a vancomicina.

### Uso de fluoroquinolonas con actividad extendida

La profilaxis oral con las primeras quinolonas difícilmente sea efectiva para prevenir las infecciones por gérmenes grampositivos. Los intentos para superar este problema con la utilización de las quinolonas más nuevas, como la levofloxacina, produjeron resultados preocupantes.<sup>17,18</sup> Se demostró que la levofloxacina presentó *in vitro* una actividad subóptima contra *Streptococcus viridans* y la exposición a esta droga en pacientes neutropénicos produjo mutaciones en la subunidad A de la ADN girasa, que es también el principal blanco para otras quinolonas con actividad aumentada contra microorganismos grampositivos.<sup>19,21</sup> Dos informes recientes provenientes de EE.UU. demostraron que la profilaxis con levofloxacina en pacientes neutropénicos se asoció con la selección de *S. viridans* con sensibilidad disminuida a la levofloxacina y a las quinolonas con actividad extendida frente a gérmenes grampositivos, principalmente moxifloxacina y gatifloxacina.<sup>17,18</sup>

Entre las fluoroquinolonas, la moxifloxacina actualmente tiene el espectro más amplio de actividad antibacteriana contra los microorganismos grampositivos. Por ende, la moxifloxacina puede ser un agente profiláctico adecuado durante la neutropenia. Tres estudios investigaron la eficacia de la moxifloxacina en este ámbito.<sup>22,24</sup> En general, el papel de la moxifloxacina en la prevención de la infección durante la neutropenia es incierto y necesita ser evaluado en ensayos aleatorizados de poder adecuado y bien diseñados. Sin embargo, es importante reconocer la actividad antiseudomonas subóptima de esta fluoroquinolona, así como su mayor potencia con erradicación de la flora fisiológica intestinal.

### Profilaxis con quinolonas

Una de las desventajas de la profilaxis con fluoroquinolonas es la aparición de cepas resistentes. Los informes sobre cepas de *Escherichia coli* resistentes a fluoroquinolonas causantes de bacteriemia en pacientes oncológicos son motivo de preocupación.<sup>25,28</sup> En un estudio de casos y controles, Marino y col. evaluaron el impacto de la interrupción de la profilaxis con quinolonas, en una unidad hematológica, sobre la morbilidad de la infección.<sup>29</sup> La suspensión de la profilaxis con norfloxacina produjo un rápido incremento en la tasa de infecciones por enterobacterias sensibles a fluoroquinolonas, con un impacto escaso sobre la morbilidad secundaria a infecciones. Esto sugiere que, en la internación, la selección de flora resistente debida

a los agentes antimicrobianos profilácticos puede ser reversible luego de la interrupción de los agentes preventivos.

Asimismo Nucci, en Río de Janeiro, observó una reversión de la sensibilidad de *E. coli* a las quinolonas luego de la suspensión del uso de este agente en la profilaxis en personas neutropénicas. Los datos provenientes de otro estudio realizado en España mostraron que la resistencia a fluoroquinolonas fue mayor en los aislamientos de *E. coli* de los hemocultivos de los pacientes bajo profilaxis con ciprofloxacina en comparación con aquellos que no recibieron profilaxis.<sup>31</sup>

A pesar de estas observaciones, no hay certeza acerca de cómo la aparición de resistencia en *E. coli* y otras bacterias gramnegativas pudo haber provocado una progresiva falta de eficacia de la profilaxis con fluoroquinolonas. En realidad, los informes de los centros oncológicos de Europa mostraron un rebote marcado de las bacteriemias por gérmenes gramnegativos después de la interrupción de la profilaxis con fluoroquinolonas.<sup>28,32-34</sup> Los datos provenientes de Suiza mostraron un incremento en el porcentaje de bacteriemias por microorganismos gramnegativos de 25% a 85% después de la interrupción de las quinolonas<sup>32</sup>. Sin embargo, el cambio se registró concomitantemente con una disminución en las bacteriemias por gérmenes grampositivos.

Más recientemente, Reuter y col. evaluaron el impacto de la suspensión de la profilaxis con levofloxacina y posteriormente su reintroducción sobre la incidencia de fiebre, bacteriemia y mortalidad entre 310 pacientes neutropénicos después de la quimioterapia para neoplasias hematológicas.<sup>34</sup> Antes de la interrupción de la profilaxis con levofloxacina, el 4.8% de las personas presentó bacteriemia por patógenos gramnegativos, el 18.7% bacteriemia por gérmenes grampositivos y la tasa de mortalidad secundaria a la infección fue del 1%. Durante las 3 semanas de suspensión de la profilaxis con levofloxacina, 4 de 9 pacientes (44.4%) tuvieron bacteriemia por microorganismos gramnegativos y 3 (33.3%) fallecieron. Luego de la reintroducción de la profilaxis con levofloxacina, el 5.7% de los enfermos tuvo bacteriemia por gérmenes gramnegativos, el 17.7% bacteriemia por patógenos grampositivos y la tasa de mortalidad secundaria a infección retornó al 1.4% (1 de 70 pacientes). Durante la profilaxis con levofloxacina, 12 de 19 aislamientos de bacterias gramnegativas y 59 de 70 aislamientos de gérmenes grampositivos fueron resistentes a fluoroquinolonas, comparado con 0 de 4 microorganismos gramnegativos y 1 de 3 bacterias grampositivas durante las 3 semanas de interrupción de la profilaxis.

El estudio de Reuter y col. demostró que la profilaxis con fluoroquinolonas puede reducir no sólo la morbilidad, sino también la mortalidad secundaria a la infección durante la neutropenia. La mortalidad relacionada con la infección aumentó de 1% a 33.3% y luego disminuyó a 1.4% a lo largo de los tres períodos. Al respecto, este ensayo probablemente sea el primero en sugerir que la profilaxis con fluoroquinolonas tuvo un impacto significativo sobre la mortalidad secundaria a la infección.<sup>35</sup>

En general, estos resultados sugieren que, a pesar del incremento en la resistencia a fluoroquinolonas, la profilaxis con estas drogas puede aún ser efectiva en la prevención de la infección

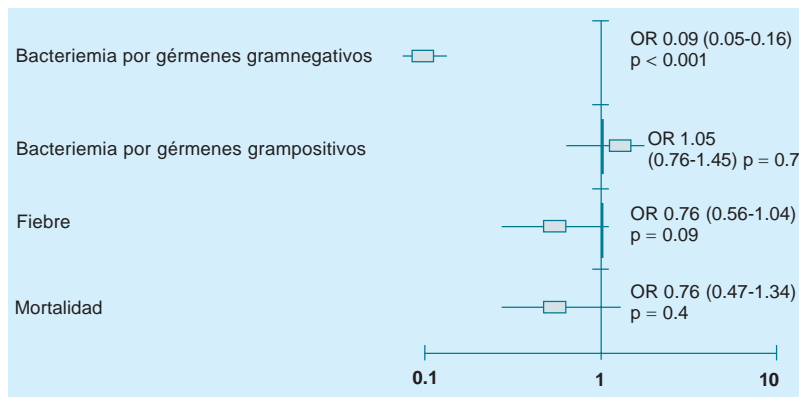


Figura 1. Resultados acumulativos de un metaanálisis que investigó la eficacia de las fluoroquinolonas en comparación con placebo, antibióticos orales no absorbibles o TMP/SMX en pacientes granulocitopénicos. OR = odds ratio, los datos entre paréntesis corresponden a los intervalos de confianza del 95%. Modificado de: Cruciani y col.<sup>7</sup>

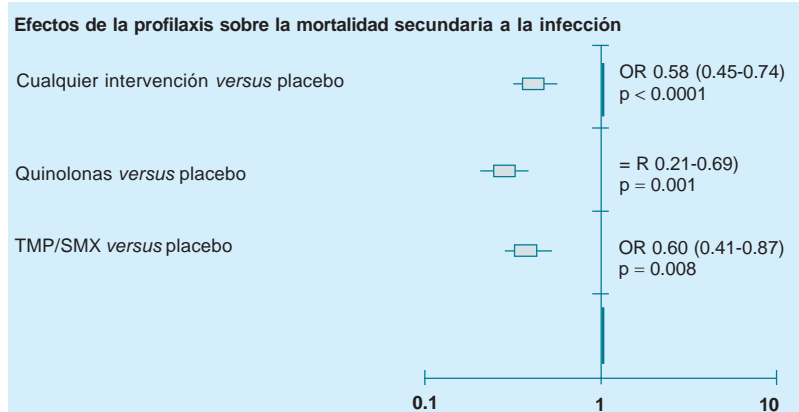
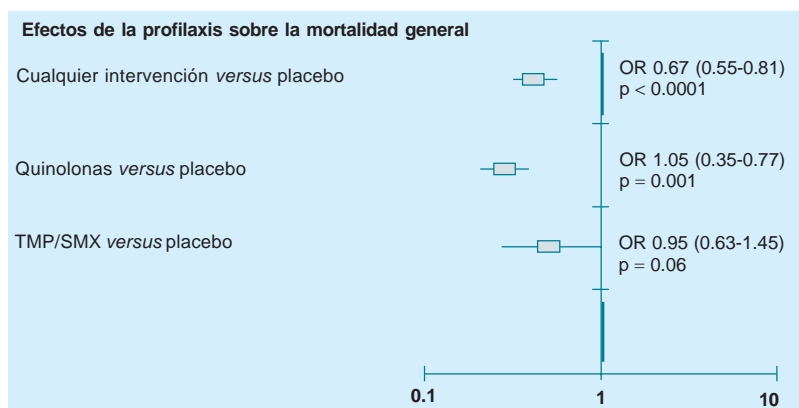


Figura 2. Efecto de la profilaxis (antibióticos orales no absorbibles, quinolonas o TMP/SMX) sobre la mortalidad (general y atribuible a la infección) en pacientes granulocitopénicos. OR = odds ratio, los datos entre paréntesis corresponden a los intervalos de confianza del 95%. Modificado de: Gafter Gvili A y col.<sup>43</sup>

durante los episodios de neutropenia y las tasas relativas de resistencia parecer constituir un mal indicador de los potenciales beneficios clínicos asociados con la profilaxis con fluoroquinolonas en pacientes oncológicos. No obstante, se requiere el monitoreo continuo de las tasas de incidencia de bacteriemia por gérmenes gramnegativos para la detección oportuna de una pérdida de la eficacia de la profilaxis con fluoroquinolonas.

**Consecuencias farmacoeconómicas de la profilaxis**

Analizamos algunas de las consecuencias económicas del uso de fluoroquinolonas en la profilaxis de las infecciones bacterianas en pacientes granulocitopénicos y, para este propósito, empleamos el análisis de costo-efectividad.<sup>36</sup> Las estimaciones de los riesgos y de las reducciones de los riesgos utilizadas como entradas en la presente evaluación se basaron en los datos de un metaanálisis previo de los ensayos clínicos aleatorizados y prospectivos.<sup>7</sup>

Los costos incluidos en este análisis correspondieron a los gastos de adquisición de las drogas en Italia. Se calcularon por cada 100 pacientes tratados, basados en la dosis promedio y la duración de la profilaxis de los estudios analizados. Los datos se evaluaron desde el punto de vista hospitalario. El costo de las drogas se calculó mediante la utilización del precio de adquisición para el medio hospitalario, que en Italia se fija en el 50% del precio al público por un acuerdo entre todas las compañías farmacéuticas. Los precios, al momento de la evaluación económica, se establecieron en dólares estadounidenses de 1996. En el periodo comprendido entre enero y marzo de 1996, el tipo de cambio fue de 1 dólar = 1 531 liras italianas. El costo incrementado de la profilaxis se determinó por medio de la sustracción del costo promedio de adquisición de las drogas utilizadas como control (el costo del placebo se asumió como igual a cero) del costo promedio de adquisición de las fluoroquinolonas. La efectividad incrementada de la profilaxis se determinó mediante la sustracción de las tasas combinadas de los resultados clínicos analizadas en los receptores de fluoroquinolonas de las tasas del grupo control (riesgo inicial). Los índices de costo-efectividad se calculan por medio de la división de los costos adicionales de la adquisición de las drogas por el porcentaje de reducción en el riesgo de los resultados clínicos. El índice representa el costo por unidad de efectividad. Mediante la utilización de esta estimación de efectividad y con la consideración de los costos hospitalarios para la adquisición de las drogas en Italia, la estimación del costo del uso de fluoroquinolonas por cada episodio de bacteriemia por gérmenes gramnegativos evitado fue de 471-1 792 dólares y de 291-682 dólares en comparación con TMP/SMX y placebo, respectivamente (tabla 2\*).

### Interés sobre la eficacia a largo plazo de la profilaxis

Dos ensayos aleatorizados, publicados recientemente en *New England Journal of Medicine* sugirieron los beneficios de la administración profiláctica de levofloxacina en pacientes con neutropenia secundaria a la quimioterapia.<sup>38,39</sup> Ambos estudios demostraron menos episodios de neutropenia febril e infección en individuos granulocitopénicos tratados con levofloxacina una vez por día en comparación con un grupo control.

Los investigadores del programa de infecciones del *Gruppo Italiano Malattie Ematologiche dell' Adulto* (GIMEMA) condujeron –entre 2001 y 2003– un ensayo aleatorizado sobre el uso de levofloxacina, con la participación de más de 700 pacientes con riesgo de neutropenia grave y prolongada. La duración de la profilaxis osciló entre 14-15 días en personas con tumores sólidos o linfoma y 25-27 días en pacientes con leucemia. La profilaxis con levofloxacina disminuyó la incidencia de infecciones documentadas microbiológicamente (incluso bacteriemias) y episodios febriles, con buena tolerancia. Además, fue costo-efectiva, aunque no tuvo efectos sobre la tasa de mortalidad. En general, se observó una tasa de resistencia de los microorganismos gramnegativos del 3% en el grupo de profilaxis y del 1% en el grupo control. Sin embargo, el número de aislamientos resistentes a levofloxacina en hemocultivos en enfermos tratados con profilaxis con esta droga fue excesivamente alto en comparación con el grupo control (tabla 3\*). Estos autores observaron una reversibilidad de la resistencia a fluoroquinolonas y la ausencia de un efecto negativo de la administración antibiótica sobre los resultados clínicos. Este estudio también presenta datos importantes sobre los pacientes que pueden beneficiarse en mayor medida con la profilaxis.

En otro ensayo, investigadores del Reino Unido dividieron al azar más de 1 500 pacientes con tumores sólidos o linfoma para recibir levofloxacina o placebo durante el periodo comprendido entre 1999 y 2003. Estos enfermos tuvieron diagnóstico de cáncer de mama, de pulmón, testicular y linfoma y recibieron múltiples ciclos de quimioterapia en el ámbito extrahospitalario. Los pacientes tuvieron un riesgo más bajo de infección en comparación con el estudio italiano y recibieron profilaxis durante los 7 días de neutropenia esperada. La levofloxacina disminuyó la incidencia de fiebre, infección probable y de internaciones. Dado que los datos microbiológicos se recolectaron ocasionalmente, este ensayo no evaluó el tema de la resistencia bacteriana, lo cual representa una limitación importante. Es de destacar que un editorial que acompañaba ese estudio sugirió que el costo

de los beneficios observados puede ser alto desde el punto de vista de la resistencia.<sup>40</sup> La tasa por la cual se produce la resistencia a un agente antimicrobiano es una medida de la resistencia potencial de una droga. Las pruebas existentes indicaron que las cepas resistentes a fluoroquinolonas surgieron con una tasa significativamente más alta para levofloxacina en comparación con ciprofloxacina, tanto *in vitro* como *in vivo*.<sup>41-42</sup> Esta rápida selección de resistencia constituye un motivo de gran preocupación y siembra dudas acerca de la adecuación del uso de levofloxacina en estos casos. Todavía no se ha probado si la utilización preferencial de una fluoroquinolona con menor propensión a la selección de cepas resistentes puede demorar la selección de cepas resistentes a largo plazo en esta población clínica. Recientemente, se publicó otro metaanálisis sobre el tema.<sup>43</sup> Esta revisión de Cochrane, que incluyó los primeros estudios aleatorizados no incorporados en los metaanálisis previos junto con los ensayos nuevos posteriores, se centró principalmente en identificar las ventajas sobre la mortalidad. Noventa estudios (9 283 pacientes) realizados entre 1973 y 2003 cumplieron los criterios de inclusión. En general, en comparación con el grupo control, el grupo bajo profilaxis presentó una disminución significativa en el riesgo de resultados fatales (RR 0.67, IC 0.55-0.81). La profilaxis también produjo una reducción significativa en el riesgo de muertes secundarias a la infección (RR 0.58, IC 0.45-0.74), la aparición de fiebre (RR 0.79, IC 0.75-0.82), la infección documentada clínicamente (RR 0.64, IC 0.59-0.71), la infección documentada microbiológicamente (RR 0.54, IC 0.49-0.60) y la bacteriemia (RR 0.52, IC 0.46-0.59). Cuando las quinolonas se compararon con TMP/SMX, las infecciones documentadas microbiológicamente se redujeron en un 28%, las infecciones por gérmenes gramnegativos en un 79%, las bacteriemias por microorganismos gramnegativos en un 65% y los efectos adversos disminuyeron en un 26% (figura 2). Todos los antibióticos profilácticos provocaron más reacciones adversas (RR 1.69, IC 1.14-2.50).

### Conclusiones

Hay gran cantidad de pruebas que sugieren que las fluoroquinolonas son una herramienta valiosa para la prevención de las infecciones bacterianas en pacientes neutropénicos con cáncer. Sin embargo, el uso de fluoroquinolonas no está exento de riesgos. Desde su introducción a comienzos y mediados de la década del '80, la utilización de fluoroquinolonas como agentes profilácticos ha sido controvertida.<sup>44</sup> Las normas actuales de la *Infectious Disease Society of America* no avalan el uso de rutina de profilaxis para los pacientes neutropénicos, principalmente debido a que la administración de fluoroquinolonas se asoció con la emergencia y diseminación de microorganismos resistentes y a que no se probó un claro efecto sobre la mortalidad en los distintos estudios.<sup>45</sup> Sin embargo, dado que la profilaxis con fluoroquinolonas produjo hasta ahora una disminución marcada en la aparición de infecciones por gérmenes gramnegativos durante los episodios de neutropenia en muchos centros, la generalización de afirmaciones contrarias a su uso parece inapropiada. Ensayos recientes con gran número de pacientes y bien conducidos confirmaron la eficacia a largo plazo de las fluoroquinolonas. Además, en un metaanálisis reciente se demostró una disminución de la mortalidad, y los informes provenientes de centros oncológicos europeos mostraron un rebote marcado de las bacteriemias por microorganismos gramnegativos después de la interrupción de la profilaxis con fluoroquinolonas. En vista de estos hallazgos, la profilaxis con quinolonas, siempre y cuando la resistencia lo permita, debe ser propuesta como uso de rutina en los pacientes neutropénicos.

El autor no manifiesta "conflictos de interés".

\* El artículo completo, con la totalidad de sus figuras y tablas, puede consultarse de manera libre y gratuita en [www.siicsalud.com/saludiciencia/cas/ss/79905.htm](http://www.siicsalud.com/saludiciencia/cas/ss/79905.htm), versión traducida al castellano, y en [www.siicsalud.com/saludiciencia/ing/ss/79905.htm](http://www.siicsalud.com/saludiciencia/ing/ss/79905.htm), versión original en inglés.



Más información en [www.siicsalud.com](http://www.siicsalud.com)  
bibliografía completa, especialidades médicas  
relacionadas con el artículo, otros trabajos del autor.

# Cápsula endoscópica: estado actual. Revisión

## Capsule endoscopy - current status. A review

Department of Gastroenterology, Hillel Yaffe Medical Center, Hadera, Israel



Yael Kopelman, Columnista Experta de SIIC  
Department of Gastroenterology, Hillel Yaffe Medical Center,  
Hadera, Israel

Página de la autora: [www.siicsalud.com/dato/dat049/06713005a.htm](http://www.siicsalud.com/dato/dat049/06713005a.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/des049/06713005.htm](http://www.siicsalud.com/des/des049/06713005.htm)

### Abstract

*Capsule endoscopy (CE) was presented to the medical world six years ago as a diagnostic video imaging modality for the small bowel. CE has gained an important role as an integral part of the evaluation of small bowel pathologies such as: obscure GI bleeding, Crohn's disease, celiac disease, small intestinal mucosal injuries due to chronic NSAID use, polyps and various tumors. CE serves as an efficient diagnostic tool also for the pediatric population. CE is useful in monitoring small bowel transplanted patients for the early detection of post transplant complications and for the assessment of graft integrity. The Esophageal Capsule Endoscopy was found to be convenient, sensitive, effective and safe method to evaluate patients for esophageal disease. CE still has some technical and visual limitations. It does not provide tissue diagnosis nor therapeutic options. Cost and reimbursement limitations still exist. The capsule may be retained in the GI tract, and may require endoscopic or surgical removal. Pathologies that may cause retention include benign strictures or adhesions, Crohn's strictures, and lesions as carcinoid tumor, or adenomas. CE is contraindicated in pregnancy, in patients with known or suspected small bowel stricture, previous major abdominal surgery or dysphagia. The future ideal capsule should expand its diagnostic capabilities to the entire gastrointestinal tract, carrying various detectors and sensors and may be even therapeutic potential.*

Key words: capsule, endoscopy, small bowel, imaging

Artículo completo en inglés: [www.siicsalud.com/dato/dat049/06713005i.htm](http://www.siicsalud.com/dato/dat049/06713005i.htm)

### Introducción

Fue alrededor de 6 años atrás cuando la cápsula endoscópica (CE) fue presentada por primera vez ante la comunidad médica como la respuesta a los misterios del largo túnel del intestino delgado.<sup>1</sup> La era previa no permitía la visión directa de todo ese tramo del tracto digestivo, de modo que el conocimiento sobre la integridad de la viscera o de sus enfermedades se lograba en forma incompleta o indirecta. Desde su aplicación inicial, la cápsula ha recorrido un largo camino, probando su importancia como dispositivo para obtener imágenes en varias enfermedades y otras situaciones médicas. Desde entonces se publicaron algunos cientos de artículos que describen sus diferentes aplicaciones. Ya se ha acumulado una nutrida experiencia sobre las indicaciones, eficacia, beneficios y limitaciones del dispositivo. La cápsula misma ha sido perfeccionada y recientemente se extendió su empleo a la exploración por imágenes de todo el sistema gastrointestinal.

### La cápsula

La cápsula progresa mediante el peristaltismo y captura imágenes del tracto gastrointestinal (GI). Los datos son transmitidos y almacenados en un grabador, y finalmente se procesan en una estación de trabajo (Rapid®). La Pillcam™ Given

### Resumen

La cápsula endoscópica (CE) fue presentada a la comunidad médica hace 6 años como procedimiento videoasistido de diagnóstico por imágenes para el intestino delgado. Ha adquirido un papel importante para la evaluación de entidades patológicas de ese tramo del aparato digestivo, tales como hemorragia de diagnóstico desconocido, enfermedad celíaca, enfermedad de Crohn, lesiones de la mucosa intestinal debidas al uso prolongado de antiinflamatorios no esteroides, pólipos y tumores varios. La CE es útil para el monitoreo de los pacientes a quienes les fuera trasplantado el intestino delgado, a fin de detectar tempranamente posibles complicaciones, así como para evaluar la integridad del injerto. La CE esofágica resultó ser un método conveniente, efectivo y seguro para estudiar pacientes con esofagopatías. La CE tiene aun algunas limitaciones técnicas y visuales. No provee diagnóstico histológico ni permite ejercer maniobras terapéuticas. Existen todavía limitaciones debidas al costo elevado y a la falta de reconocimiento de reintegros. La cápsula podría quedar retenida en el tracto gastrointestinal, y en tal caso requeriría remoción quirúrgica o endoscópica. Las enfermedades que pueden producir esa retención incluyen estrecheces benignas o adherencias, estenosis por Crohn y lesiones tales como carcinoides o adenomas. Está contraindicada en el embarazo, en pacientes con estenosis del intestino delgado presumibles o conocidas, y antecedentes de cirugía mayor abdominal o disfagia. La futura cápsula ideal podría extender sus capacidades diagnósticas a todo el tracto gastrointestinal, si llevara varios detectores y sensores, y hasta podría adquirir potencialidades terapéuticas.

Palabras clave: cápsula, endoscopia, intestino delgado, diagnóstico por imágenes

Capsule (Given Imaging Ltd. Yotneam, Israel) mide 11 mm x 26 mm, pesa 3.7 g y contiene cuatro diodos emisores de luz, una lente, un chip de cámara a color, dos baterías, un transmisor de radiofrecuencia y una antena. La cámara emplea un chip semiconductor complementario de óxido metálico, que requiere menos energía que el dispositivo de chips acoplados cargados que se emplean habitualmente en los videoendoscopios. Transmite imágenes continuas a 2 cuadros por segundo, lo cual permite adquirir más de 50 000 imágenes durante las 6-8 horas que dura el procedimiento, mientras ella transcurre por el tracto GI.

Las imágenes de video se transmiten desde la cápsula mediante el empleo de radiotelemedicina de banda UHF a una serie de sensores fijados con cinta al abdomen del paciente, y se almacenan en un grabador portátil de estado sólido que se aplica alrededor de la cintura. La Pillcam™ Given Capsule tiene incorporado un dispositivo de localización que permite al médico ubicar pequeñas lesiones con precisión, así como calcular los tiempos de vaciado gástrico y de tránsito intestinal por el intestino delgado.

### Descripción del procedimiento

Es un procedimiento diagnóstico ambulatorio no invasivo e indoloro. El paciente ayuna desde la noche previa y por la mañana deglute la cápsula M2A con una pequeña cantidad de agua. Personal de enfermería entrenado puede instruir al paciente y llevar a cabo el procedimiento. Se recomienda el empleo rutinario de una solución purgante o drogas procinéticas antes de deglutir la cápsula. La duración total es de

Recepción: 28/3/2006 - Aprobación: 17/7/2006

Participó en la investigación: Zvi Fireman, Bruce Rapaport Faculty of Medicine Technion, Haifa, Israel.

Enviar correspondencia a: Yael Kopelman. Department of Gastroenterology, Hillel Yaffe Medical Center, 38100, Hadera, Israel.

aproximadamente 8 horas. Se realiza en forma ambulatoria, de modo que a partir de su finalización se puede continuar desempeñando las actividades cotidianas.

## Indicaciones

### *Sangrado gastrointestinal manifiesto de etiología incierta*

La CE localiza más fuentes de sangrado que otros métodos.<sup>2,3</sup> Un metaanálisis integrado por 14 estudios evaluó el rendimiento de la CE en pacientes con sangrado gastrointestinal manifiesto de etiología incierta en comparación con el de otras modalidades diagnósticas y obtuvo como resultado su superioridad en relación con la enteroscopia por empuje y la radiografía con contraste baritado del intestino delgado para identificar enfermedad del yeyuno-íleon y poner de manifiesto lesiones vasculares e inflamatorias.<sup>4</sup> El procedimiento propuesto debe suceder a endoscopias gastrointestinales alta y baja negativas, breve tiempo después que se haya iniciado la hemorragia.<sup>5-6</sup> El momento óptimo se encuentra dentro de los pocos días del sangrado, posiblemente 2 semanas.<sup>7</sup>

### *Sangrado gastrointestinal oculto de etiología incierta*

El sitio de sangrado no puede ser identificado en aproximadamente 10% de sangrados mediante los estudios diagnósticos tradicionales. La CE permitió nuevos hallazgos en la mayoría de los pacientes con este cuadro. El rendimiento diagnóstico de la CE para detectar la causa de este tipo de anemia es de 61%-72%.<sup>8-9</sup> Excepto en casos de enfermedad celíaca, debe ser empleada después de que la esófago-gastro-duodenoscopia y la colonoscopia hayan resultado negativas. Sus hallazgos pueden determinar el manejo que el paciente requiere de acuerdo con el tipo de lesión y el sitio en que se ubica, ya sea mediante enteroscopia por empuje, angiografía o cirugía. Si, por el contrario, el examen con CE fuera normal, el paciente ha de ser tratado con hierro y sometido a observación.

## Enfermedad de Crohn

El intestino delgado es el órgano más afectado por esta enfermedad. La rentabilidad diagnóstica de la CE es de 70%-71%.<sup>11-12</sup> Demostró ser un método efectivo para diagnosticar pacientes con enfermedad de Crohn (EC) presuntiva no detectada mediante procedimientos convencionales, y superior a las radiografías de intestino delgado, ileoscopia,<sup>13</sup> enteroclisia<sup>14-15</sup> o enteroscopia por empuje<sup>15</sup> para estimar la presencia y extensión de la EC del intestino delgado. La enterografía por tomografía computarizada es complementaria de la CE, ya que pone de manifiesto hallazgos extraintestinales<sup>13</sup> y puede detectar estrecheces de la luz que contraindiquen el empleo de la CE.<sup>16</sup> El mayor rendimiento en la investigación de pacientes con EC cuando se sospechen lesiones mucosas del intestino delgado conducirá a un cambio en el manejo de estos enfermos.<sup>15-16</sup>

### *Enfermedad celíaca*

La CE tiene alto rendimiento en la enfermedad celíaca complicada al identificar anomalías de la mucosa y excluir adenocarcinoma.<sup>17</sup> Si bien la apariencia endoscópica puede ser útil, la ausencia de manifestaciones en las imágenes no excluye que se trate de enfermedad celíaca, ya que es la endoscopia con biopsia duodenal el principal elemento en que se sustenta el diagnóstico. Por ello es necesaria la obtención de muestras al azar, aun de mucosa con aspecto normal.<sup>18</sup>

### *Pólipos*

La CE es un recurso de precisión para detectar pólipos del intestino delgado en pacientes con síndrome de poliposis GI hereditaria. Representa una valiosa alternativa a las radiografías con contraste baritado para la vigilancia de pacientes con síndrome de Peutz-Jeghers (SPJ).<sup>19</sup> Mediante la CE se detectan habitualmente pólipos clínicamente significativos en SPJ y ello conduce a un cambio en el manejo de 50% de los casos afectados por esta lesión. La CE debe ser empleada en la poliposis adenomatosa familiar de pacientes portadores de

pólipos duodenales, cuando estas formaciones del intestino delgado tienen importancia clínica.<sup>20-21</sup> La CE podría ser empleada como recurso de primera línea para la vigilancia de casos de SPJ.<sup>21</sup>

### *Antiinflamatorios no esteroideos*

Las lesiones mucosas del intestino delgado son habituales entre quienes reciben antiinflamatorios no esteroideos (AINE) en forma prolongada. La CE puede detectar un espectro amplio de esas alteraciones, desde máculas rojas y pequeñas erosiones hasta erosiones mayores y úlceras.<sup>22</sup> La enfermedad diafragmática del intestino delgado es otra parte del espectro de lesiones asociadas a AINE que puede manifestarse como sangrado GI u obstrucción. Se identifica muy ocasionalmente mediante endoscopia estándar o estudios contrastados del intestino delgado. Esas lesiones submucosas tienen las características patológicas de los hamartomas neuromuscular y vascular. Su diagnóstico, que antes se podía establecer sólo en el momento de la cirugía, es ahora posible mediante la CE.<sup>23-24</sup> La estrechez del intestino delgado inducida por los AINE es una de las causas principales de retención de la cápsula.<sup>25</sup>

### *Tumores*

A pesar de ser infrecuentes, los tumores del intestino delgado constituyen un desafío diagnóstico. La CE es útil para su detección y mejora el diagnóstico. Existen comunicaciones individuales que describen los hallazgos mediante CE de las siguientes entidades patológicas: hemangioma, tumor del estroma, hemangiosarcoma, carcinóide, melanoma, adenocarcinoma y metástasis de tumor renal.<sup>26-29</sup>

### *Pacientes pediátricos*

La CE también sirve como recurso diagnóstico eficiente en pacientes pediátricos. Permite un abordaje preciso y no invasivo para estudiar lesiones de intestino delgado de diagnóstico incierto, tales como pólipos, EC o malformaciones vasculares, tanto en niños mayores de 10 años como en adolescentes. Permitted el diagnóstico correcto o excluyó que la fuente de sangrado se encontrara en el intestino delgado, en la mayoría de los pacientes investigados.<sup>30</sup> En niños pequeños incapaces de ingerir la cápsula, es posible ubicarla en el duodeno distal mediante un endoscopia.<sup>31</sup>

### *Postrasplante*

La CE presta utilidad para monitorear pacientes con intestino delgado trasplantado con el objetivo de detectar complicaciones y evaluar la integridad del injerto.<sup>32</sup> También se puede investigar satisfactoriamente en el posoperatorio si una enfermedad que pudiera presentarse obedece al huésped o al injerto, lo cual permite la adecuación del tratamiento inmunosupresor.

### *Esófago*

La nueva cápsula esofágica PillCam Eso, ofrece una alternativa endoscópica para examen visual del esófago. Demostró ser un método conveniente, efectivo y sensible para evaluar pacientes con esofagopatías.<sup>34</sup> Es bien tolerada y permite emplearla fácilmente en el consultorio para pesquisa y evaluación. La PillCam Eso y la esófago-gastroduodenoscopia concordaron en 96.9% de los casos para diagnosticar vórices esofágicas y en 90.6% para gastropatía debida a hipertensión portal.<sup>35</sup>

### *CE y enteroscopia por empuje y retracción*

Tanto la enteroscopia por empuje y retracción (EER) (*push and pull enteroscopy*) mediante la nueva técnica del doble balón como la CE, permiten un examen completo del intestino delgado. En muchos casos de hemorragia presuntamente proveniente de esta región, el valor diagnóstico de ambos procedimientos es similar.<sup>36</sup> Debido a su carácter invasivo, las indicaciones de la EER probablemente deberían ser selectivas, y ambas técnicas, complementarias. Para el manejo efectivo de los pacientes con enfermedades intestinales variadas, la CE podría comportarse como filtro para la EER: aquella debería

elegirse para el diagnóstico inicial y la última para tratamiento o diagnóstico histológico después de que el sitio de hemorragia hubiera sido detectado por la cápsula.<sup>37-38</sup> Los valores predictivo positivo (VPP) y negativo (VPN) de la CE para formular una correcta indicación para la EER son excelentes (superiores a 94%). La CE puede también permitir la elección de la vía de introducción del enteroscopio (oral o anal), de acuerdo con la ubicación de la lesión, estimada en relación con el tiempo de tránsito de la cápsula. La EER por vía anal está indicada si el tiempo de tránsito entre la ingestión y el momento de arribar a la lesión es igual o mayor del 75% del tiempo total que insume desde que se ingiere hasta que llega al ciego.<sup>39</sup> La EER es útil para remover cápsulas retenidas sin necesidad de recurrir a la laparotomía.<sup>40</sup>

**Limitaciones del procedimiento**

A pesar de que el tiempo de vida de la batería que alimenta la cápsula es de 8 horas, aquélla puede agotarse antes de que pueda ser visualizado todo el trayecto del intestino delgado, en particular cuando el tránsito está retardado. Una región crítica de interés puede permanecer sin ser examinada, tal como sería el tramo final del ileon en la enfermedad de Crohn. Al ser incontrolable la dirección y la velocidad, algunas lesiones pueden pasarse por alto. La calidad de las imágenes es a veces inferior a la de la videoendoscopia flexible, ya que las lesiones no pueden ser lavadas ni reexaminadas. La cámara puede oscurecerse por residuos tales como bilis, alimentos, contraste baritado o materia fecal. La incapacidad para obtener biopsias limita la correlación histopatológica y la precisión diagnóstica. Tampoco permite todavía realizar prácticas terapéuticas.

El costo del estudio con cápsula sigue siendo limitante, ya que por lo general no es reintegrado por los sistemas de salud pública, otras coberturas médicas y aseguradoras.

**Complicaciones y seguridad**

La cápsula puede quedar retenida en el tracto GI, y en tal caso requerir la remoción endoscópica o quirúrgica. Entre las enfermedades que pueden causar esta retención se encuentran estrecheces benignas o adherencias, enfermedad de Crohn y lesiones tales como tumores carcinoides o adenomas.<sup>41</sup> Ocasionalmente ocurre en casos de divertículos de Zenker o de Meckel.<sup>42-43</sup> En la actualidad se encuentra disponible una cápsula biodegradable, que puede emplearse como prueba preliminar con el objeto de excluir estrechamiento significativo de la luz,<sup>44</sup> aunque la estenosis puede igualmente sospecharse por tomografía computarizada, radiografía del intestino delgado o los antecedentes del paciente.<sup>45</sup> La incidencia global de retención es baja (0.1%-5%),<sup>5,6,41,46,47</sup> la mayoría de los casos es debida a estrecheces asociadas con enfermedad de Crohn. La cápsula puede ser retenida en el estómago por la existencia de gastroparesia o retraso en el vaciado, problemas superables mediante el empleo de agentes procinéticos. Entre las complicaciones raras se incluye la broncoaspiración.<sup>48-49</sup> Un caso comunicado de fractura de la videocápsula hallada en el ileon distal estenosado varios meses después del procedimiento,<sup>50</sup> pone énfasis sobre la necesidad de examinar con

radiografías a todo paciente en quien la excreción del dispositivo es dudosa. Al haberse aumentado la experiencia, han disminuido los problemas técnicos tales como la interrupción de las grabaciones, la corta duración de las baterías o fallas en la descarga de la información. En alrededor de 6% de los casos se presentan problemas clínicos que pueden perjudicar o impedir el diagnóstico, entre ellos la imposibilidad o dificultad para deglutir la cápsula, o bien la realización de un examen incompleto del intestino delgado.<sup>47</sup>

**Contraindicaciones**

La CE está contraindicada durante el embarazo, en pacientes con sospecha o confirmación de estrecheces del intestino delgado, antecedentes de cirugía abdominal mayor o disfagia. También se la debe evitar en personas con marcapasos implantados, aunque investigaciones recientes no demostraron interferencias entre el marcapaso y la cápsula.<sup>51,52</sup> Se informó que la colocación endoscópica de la CE en pacientes con disfagia, anomalía anatómica gastroesofágica o gastroparesia, es segura y efectiva.<sup>53</sup> Por lo tanto, estas patologías no se consideran contraindicaciones absolutas para diagnóstico mediante CE.

**Futuro de la CE**

El estado actual de la CE permite su utilización en variadas enfermedades del intestino delgado. Sin embargo, actualmente se encuentran abiertos nuevos horizontes para desarrollos adicionales de la cápsula con el objetivo de lograr un mejor instrumento para la investigación de todo el tracto gastrointestinal. Se requieren futuras innovaciones tecnológicas para que el procedimiento sea más preciso: definir el sitio en que se ubica la lesión y tal vez lograr el control externo de la cápsula. Muchas de las complicaciones se han de evitar cuando se cuente con una cápsula degradable no tóxica, lo cual resolvería el problema de la retención en las zonas estrechas del intestino. La cápsula futura ideal debería extender sus capacidades diagnósticas, llevando varios detectores y sensores (de temperatura, acidez, presión, actividad eléctrica, ultrasonido, etc.). Algunas especulaciones futuras asignan a la CE atribuciones terapéuticas si se consiguiera que funcionara como instrumento no invasivo para la administración selectiva de drogas en segmentos del tracto gastrointestinal.<sup>54</sup>

**Sinopsis**

Si bien en pocos años la CE recorrió un largo camino al cabo del cual ofreció un recurso preciso de diagnóstico por imágenes para la exploración del tracto digestivo, aun no ha alcanzado su cenit.

Los autores no manifiestan "conflictos de interés".



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

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

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

# Espondilodiscitis infecciosas del adulto. Estudio de 76 pacientes y revisión de la literatura

## Adult infectious spondylodiscitis. Trial of 76 patients and review of the literature

Servicio de Reumatología, Hospital POVISA, Vigo, España



Norberto Gómez Rodríguez, Columnista Experto de SIIC  
Servicio de Reumatología, Hospital POVISA, Vigo, España  
Página del autor: [www.siicsalud.com/dato/dat049/06628004a.htm](http://www.siicsalud.com/dato/dat049/06628004a.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/des049/06628004.htm](http://www.siicsalud.com/des/des049/06628004.htm)

### Abstract

In adults, infectious spondylodiscitis (IS) represents only 2-5% of all osteomyelitis, and experience in its clinical management is limited. We studied retrospectively the clinical presentation, laboratory test, imaging techniques, therapeutic interventions, and outcome of adult IS diagnosed in POVISA hospital between January 1978 and December 2005. Seventy-six cases of IS (48 male and 28 female) were identified, 29 tuberculous (TS) and 47 non tuberculous (NTS). The age at the time of the diagnosis was  $47.1 \pm 17.5$  (mean  $\pm$  SD). TS were the most frequent IS between 1978 and 1991. All patients suffered inflammatory pain in the involved spinal segment, and 41% of them also presenting neurological signs. NTS were associated with a high frequency of fever (64% vs. 41.4%;  $p < 0.05$ ) and leucocytosis (57.4% vs. 6.9%;  $p < 0.0001$ ). Active extra-vertebral tuberculosis was found in 14 (48%) cases of TS. Systemic risk factors were identified in 25% of patients and a portal of entry was presumed in 28 (59.6%) NTS: surgical spinal procedures (11), cutaneous infections (5), vascular catheter infections (3), intravenous drug abuse (3), gynecological surgery (2), urinary infections (2), pneumonia (1) and pyorrhea (1). *Staphylococcus aureus* was the commonest pathogen, comprising 31 (66%) of the 47 NTS, follows by *Streptococcus* spp. (6) and coagulase negative *Staphylococcus* (3). *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Salmonella typhi*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* and *Brucella abortus* were the remaining causative agents. Only 8% of infectious spondylodiscitis involved the cervical spine. Epidural abscess were diagnosed in eight (8,5%) patients. TS was associated with greater diagnosis delay ( $22.5 \pm 16$  vs.  $5.1 \pm 3.1$  weeks,  $p < 0.001$ ), and more residual spinal kyphosis and/or scoliosis (65% vs. 17%,  $p < 0.002$ ). Unfortunately, delay from onset to diagnosis of IS continues to be excessive, and exceeded to four months in the NTS. This fact is associated with more residual spinal deformity. Physicians should be aware of the possibility of IS in any patient that presents with spinal inflammatory pain, fever and/or increased of acute phase reactants.

Key words: infectious spondylodiscitis, vertebral osteomyelitis, tuberculosis, postsurgical spondylodiscitis, adults

### Resumen

Sólo 2% a 5% del total de las osteomielitis del adulto afectan la columna vertebral y la experiencia de la mayoría de los clínicos en su manejo es escasa. Estudiamos retrospectivamente las manifestaciones clínicas, biológicas, radiológicas, así como el tratamiento y la evolución de las espondilodiscitis infecciosas con etiología confirmada, diagnosticadas en el hospital POVISA desde enero de 1978 hasta diciembre de 2005. Se recolectaron 29 espondilodiscitis tuberculosas (EIT) y 47 no tuberculosas (EINT), todas monobacterianas, en 48 varones y 28 mujeres cuya edad era de  $47.1 \pm 17.5$  años (media  $\pm$  DE). De 1978 a 1991 predominaron las EIT y, en el resto del periodo, las EINT. Todos los enfermos presentaron dolor de ritmo inflamatorio en el segmento vertebral afectado y en el 41% hubo signos de compromiso mielorrádicular. En las EINT fueron más frecuentes la fiebre (64% vs. 41.4%;  $p < 0.05$ ) y la leucocitosis (57.4% vs. 6.9%;  $p < 0.0001$ ). En 14 (48%) EIT se detectaron otros focos tuberculosos. Existieron factores predisponentes sistémicos en el 25% de los enfermos. En 28 EINT (59.6%) se identificó una puerta de entrada, destacándose la cirugía previa del raquis (11) y las infecciones cutáneas (5). Su principal agente etiológico fue *Staphylococcus aureus* (31/47; 66%), seguido del género *Streptococcus* (6) y los estafilococos coagulasa negativos (3). Se aislaron en un solo caso: *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Salmonella typhi*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* y *Brucella abortus*. Sólo el 8% de las espondilodiscitis involucraron la columna cervical. En las EIT hubo mayor retraso diagnóstico ( $22.5 \pm 16$ , vs.  $5.1 \pm 3.1$  semanas,  $p < 0.001$ ) y más cifosis/residual (65% vs. 17%;  $p < 0.002$ ). Sigue existiendo un retraso inaceptable en el diagnóstico de las espondilodiscitis infecciosas, que supera los 4 meses en las formas tuberculosas, lo que se asocia con más secuelas neurológicas y estructurales en la columna vertebral. El dolor raquídeo inflamatorio asociado a fiebre o elevación de reactantes de fase obliga a considerar este tipo de procesos.

Palabras clave: espondilodiscitis infecciosa, osteomielitis vertebral, tuberculosis, espondilodiscitis posquirúrgica, adultos

### Introducción

En los niños y adolescentes, las arterias nutricias atraviesan las placas cartilaginosas epifisarias de las vértebras y se introducen en el anillo fibroso discal. En el adulto, por el contrario, finalizan su trayecto dentro de la plataforma epifisaria y los discos no están vascularizados.<sup>1,2</sup> La columna vertebral es la principal localización de la osteomielitis en el adulto. La vía de acceso de los microorganismos suele ser hematológica y su foco inicial se sitúa predominantemente en las plataformas epifisarias, por lo que, durante su extensión, la infección involucra el disco

adyacente. Cuando se hace el diagnóstico, lo habitual es que exista afectación conjunta del cuerpo y del disco intervertebral (espondilodiscitis).<sup>3-6</sup> Los mecanismos patogénicos de las espondilodiscitis infecciosas incluyen la diseminación de microorganismos desde focos contiguos y la inoculación directa en procedimientos diagnósticos o tratamientos quirúrgicos. La etiología y las características clínicas de estas formas yatrogénicas son diferentes<sup>7-10</sup> y su frecuencia aumentó en las dos últimas décadas de forma paralela al mayor uso de técnicas intervencionistas sobre la columna vertebral. Frente a *Mycobacterium tuberculosis*, principal etiología de las espondilodiscitis infecciosas durante la primera mitad del siglo XX, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus* spp. y las bacterias gramnegativas son actualmente los microorganismos más prevalentes.<sup>4,6,8,11-16</sup>

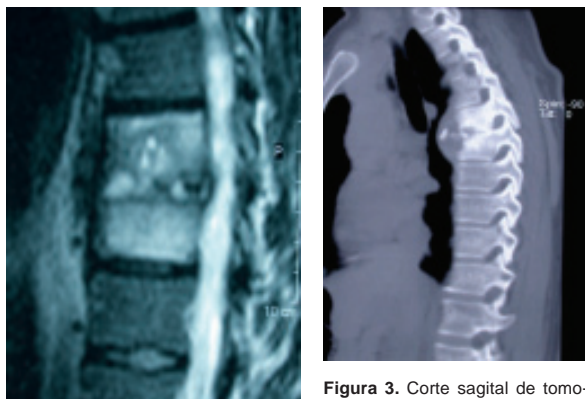
Las espondilodiscitis infecciosas suponen del 2% al 5% de las osteomielitis en adultos y la incidencia de sus formas no yatrogénicas oscila de 0.5 a 2 casos por cada 100 000 habitan-

Recepción: 14/3/2006 - Aprobación: 28/7/2006

Participaron en la investigación: María del Carmen de la Puente, Yolanda Penelas-Cortés Bellas, Unidad de Codificación Diagnóstica, Hospital POVISA, Vigo, España.

Enviar correspondencia a: Norberto Gómez Rodríguez, Unidad de Reumatología, 36201, Vigo, España.





**Figura 2.** Resonancia magnética. Imagen sagital ponderada en T2 en una paciente con espondilodiscitis neumocócica y derrame pleural derecho. Se aprecia aumento de la señal en los cuerpos vertebrales D10 y D11 y en el disco correspondiente. Las plataformas epifisarias de ambas vértebras presentan erosiones.

**Figura 3.** Corte sagital de tomografía computarizada en una espondilodiscitis tuberculosa D6-D7 en una mujer de 48 años. Se observa desaparición del espacio discal, esclerosis de los cuerpos vertebrales, grandes erosiones en el margen anterior de las dos vértebras implicadas y aumento prevertebral de partes blandas.

tes y año.<sup>5,17,18</sup> Debido a las dificultades para acumular experiencia en su manejo, analizamos los casos diagnosticados en nuestro centro a lo largo de los últimos 28 años y realizamos una revisión de la literatura.

**Material y métodos**

El hospital POVISA proporciona atención sanitaria a una población que, durante el período de estudio, ha aumentado de forma irregular de 75 000 a unos 127 000 habitantes. A partir de 1993 esta población se sitúa de forma estable alrededor de los 127 000 habitantes.

Realizamos una revisión retrospectiva y protocolizada de las historias de todos los pacientes diagnosticados de espondilodiscitis, tanto tuberculosa (EIT) como de otra etiología (EINT), entre el 1 de enero de 1978 y el 31 de diciembre de 2005. Se incluyeron los pacientes con semiología clínica y radiológica compatible en quienes se había aislado el microorganismo en el material obtenido del foco de EI, en dos o más hemocultivos o en ambos tipos de muestra. Se consideró confirmado el diagnóstico de EIT si se recuperaba *Mycobacterium tuberculosis* en el cultivo (medio de Löwenstein-Jensen) del material obtenido por biopsia o punción aspirativa del foco de EI o de localizaciones extravertebrales concomitantes. También se admitieron aquellos casos en los que se identificaron bacilos ácido-alcohol resistentes mediante Ziehl-Neelsen o granulomas caseificantes o ambos hallazgos en dichas muestras, junto con una buena respuesta al tratamiento tuberculostático.

Los parámetros evaluados en cada paciente fueron: edad, sexo, antecedentes médicos, posible puerta de entrada, sintomatología y signos clínicos, periodo entre el comienzo de los síntomas y el diagnóstico, pruebas de laboratorio y de diagnóstico por imágenes, procedimientos empleados en la obtención de muestras para diagnóstico microbiológico, tratamiento médico y quirúrgico, así como complicaciones sufridas durante la evolución.

El análisis estadístico de la asociación entre variables continuas se realizó mediante la prueba de la *t* de Student. Para las variables cualitativas se empleó la prueba de *chi* cuadrado o, cuando las condiciones así lo exigieron, la prueba exacta de Fisher. Se consideraron significativos los valores de *p* < 0.05.

Se revisó la literatura médica a través de Medline Embase-Plus desde 1975 hasta noviembre de 2005. Las palabras clave consultadas fueron espondilodiscitis bacteriana, espondilodiscitis infecciosa, discitis infecciosa, osteomielitis vertebral y espondilitis infecciosa.

**Resultados**

Se revisaron 90 historias de pacientes diagnosticados de espondilodiscitis infecciosa, de las que 76 fueron incluidas por cumplir los requisitos anteriormente citados y correspondieron a 29 EIT y 47 EINT. No se identificó ningún caso de espondilodiscitis

fúngica. La figura 1\* expone la distribución de las espondilodiscitis infecciosas durante el periodo 1978-2005. Hubo predominio de varones en ambos grupos, sobre todo en las EINT: 31/47 (66%) vs. 17/29 (58.6%) pero la diferencia no fue significativa. Todos los pacientes eran caucásicos y su edad osciló entre 16 y 83 años, con una media ± desviación estándar de 46.1 ± 19.5 años en las EIT y de 47.3 ± 15.9 años en las EINT. El dolor de ritmo inflamatorio en el segmento raquídeo involucrado fue común a todos los enfermos. La fiebre (temperatura axilar > 37.7°C) fue más frecuente en las EINT (64% vs. 41.4%; *p* < 0.05). En el momento del diagnóstico, existían síntomas y signos debidos a compromiso mielorradicular en 11 EIT (38%) y 20 EINT (43%). El periodo sintomático previo al diagnóstico fue superior en las EIT (22.5 ± 16 vs. 5.1 ± 3.1 semanas, *p* < 0.001). La velocidad de sedimentación globular (mm/1ª hora) estuvo elevada en 71 pacientes (93%) y su valor fue superior en las EINT: 80.2 ± 32.7 vs. 57.3 ± 29; *p* < 0.05. Los pacientes de este grupo también presentaron más leucocitosis (recuento leucocitario > 10 800/mm<sup>3</sup>): 57.4% vs. 6.9%; *p* < 0.0001. En 14 (48%) EIT se detectaron otros focos tuberculosos: pulmonares (7), pleurales (5), menígeos (1) e intestinales (1). Había factores predisponentes sistémicos en 7 (24.1%) de las EIT y en 12 (25.5%) de las EINT, que se desglosan en la tabla 1\*.

Se identificó la potencial puerta de entrada en 28 EINT (59.6%), destacándose la cirugía previa de la columna vertebral (11 casos, 23.4%). Otros focos fueron infecciones cutáneas (5), catéteres intravenosos (3), adicción a drogas por vía parenteral (3), cirugía ginecológica (2), infecciones urinarias (2), neumonía (1) y piorrea (1).

La mayoría de las EINT fueron debidas a *Staphylococcus aureus* (31/47, 66%). Hubo tres casos producidos por estafilococos coagulasa negativos, dos por *S. epidermidis* y uno por *S. hominis*. El género *Streptococcus* fue causante de 6 casos (13%), *S. pyogenes* fue el más frecuente (4; 8.5%), seguido de *S. agalactiae* (2) y *S. pneumoniae* (1). Las siguientes bacterias se aislaron en un solo paciente: *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Samonella typhi*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* y *Brucella abortus*. En todos los casos se identificó un único microorganismo como agente etiológico.

El segmento L5-S1 estuvo involucrado en ocho EINT (17%) frente a ningún caso de etiología tuberculosa. El raquis lumbar se vio afectado en 23 (49%) de las EINT frente a 11 (37%) de las EIT; mientras que el segmento dorsal lo estuvo en 16 (34%) EINT y 11 EIT (38%). La charnela dorsolumbar (D12-L1) sólo se vio implicada en las EIT (7 pacientes, 24%). Se identificaron lesiones cervicales en 2 (7%) EIT y en 4 (8.5%) EINT. Dos pacientes en cada grupo presentaban focos no contiguos de espondilodiscitis en varios segmentos raquídeos (dorsales y lumbares). Se estableció la afección de más de dos vértebras consecutivas en un paciente con EINT y cuatro con EIT. Existía sacroiliitis tuberculosa concomitante en un paciente con EIT y sacroiliitis y artritis esternoclavicular en un paciente con espondilodiscitis estafilocócica.

Se realizaron radiografías simples sistemáticamente, que mostraron signos compatibles con el diagnóstico en las 29 (100%) EIT y en 41 (87%) EINT. En quienes se recurrió a la tomografía computarizada (40; 53%), a la resonancia magnética (18; 24%) o a las dos técnicas de imágenes (8; 11%) se identificaron lesiones características. Se observaron abscesos epidurales en 3 (10%) EIT y 5 (11%) EINT. En los 11 casos en que se realizaron gammagrafías con <sup>99m</sup>Tc o <sup>67</sup>Ga se visualizó hipercaptación patológica de los trazadores en las vértebras implicadas.

En los pacientes con EIT fueron más frecuentes las secuelas neurológicas (7/29; 24% vs. 6/47; 13%; *p* < 0.005) y las deformidades residuales del raquis (19/29; 65% vs. 8/47; 17%; *p* < 0.002).

La terapia antibiótica intravenosa de las EINT se realizó según la susceptibilidad del microorganismo (antibiograma) y peculiaridades del paciente, su duración fue de 5.8 ± 1.2 semanas. Los controles periódicos ambulatorios se prolongaron entre 18 y 34 meses (23 ± 9 meses). Sólo se encontró una recidiva de una EIT a los tres años de finalizado el tratamiento. El único paciente que falleció presentaba una EINT estafilocócica en el contexto de una septicemia por este microorganismo. La tabla 2\* resume, de forma comparativa, los prin-

cipales parámetros de ambos grupos de espondilodiscitis. Parte de esta serie había sido publicada anteriormente.<sup>5</sup>

## Discusión

Durante el período de estudio (28 años) detectamos un cambio etiológico en las espondilodiscitis. En la primera mitad, hasta 1991, predominaba la etiología tuberculosa (61%), pero en la segunda mitad la mayoría de los casos fueron producidos por otros microorganismos (82.5%), sobre todo *S. aureus*. Aunque en algunas series *Mycobacterium tuberculosis* sigue dominando la etiología de las espondilodiscitis,<sup>4,13,19,20</sup> *S. aureus* y las bacterias gramnegativas son en la actualidad los más aislados,<sup>5,6,8,11,12,15,21</sup> incluso entre los pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana.<sup>16</sup> No identificamos ningún caso producido por micobacterias atípicas,<sup>22,23</sup> bacterias anaerobias<sup>24</sup> o por hongos, que son considerados todavía microorganismos raros, pero que se comunican cada vez con mayor frecuencia.<sup>6</sup> Aunque en Galicia la incidencia de infección tuberculosa se sitúa en alrededor de 54 nuevos casos/10<sup>5</sup> habitantes/año, la asistencia sanitaria durante la última década mejoró y las formas contagiosas disminuyeron.<sup>25</sup> Esta situación, junto con factores como el continuo incremento de las intervenciones quirúrgicas y de las maniobras intervencionistas sobre el raquídeo—como punciones lumbares, anestesia epidural, catéteres epidurales y disectomías percutáneas—, el envejecimiento de la población y el mayor número de personas con compromiso inmune, pueden haber contribuido a dicho cambio etiológico.<sup>6</sup> Las EIT siguen siendo prevalentes en países subdesarrollados<sup>20</sup> y entre los inmigrantes de origen africano en países desarrollados.<sup>26</sup> Los varones predominan en la mayoría de las series.<sup>5,11,13,14,26</sup> y más de la mitad de los casos se producen entre los 40 y 70 años. Los pacientes con EIT tienden a ser más jóvenes<sup>5,20,26</sup> y, en el momento del diagnóstico, del 10% al 38% presentan focos activos de tuberculosis extrarraquídea,<sup>26</sup> sobre todo pulmonar y pleural, porcentaje que en nuestra serie alcanzó el 48%.

Entre las manifestaciones clínicas de las espondilodiscitis infecciosas destaca el dolor raquídeo local de ritmo inflamatorio, prácticamente constante, seguido de fiebre, que está presente en más de la mitad de los pacientes.<sup>4,6</sup> En las EINT, el dolor y la impotencia funcional alcanzan mayor intensidad y la fiebre supera frecuentemente los 38°C antes de iniciar el tratamiento.<sup>14</sup> En alrededor de un tercio de los pacientes (20% al 50%)<sup>4,15,27,28,30</sup> se aprecian signos de compromiso mielorráquico, pero entre las EIT esta proporción tiende a ser mayor.<sup>26</sup> La leucocitosis es casi constante en las espondilodiscitis infantiles,<sup>29</sup> pero sólo se demuestra en alrededor de la mitad de los adultos<sup>18,19</sup> y en menos de la tercera parte de las formas tuberculosas. Su ausencia es más probable en mayores de 60 años<sup>30</sup> y en quienes sufren un grave compromiso inmune.<sup>16</sup> La VSG y los reactantes de fase, como la proteína C-reactiva, se elevan en prácticamente la totalidad de los pacientes y, como ocurrió en nuestra serie, sus valores tienden a ser superiores en las formas no tuberculosas. El período sintomático previo al diagnóstico en las EIT, por lo general, supera los 4 meses,<sup>4,13,26</sup> y en algunos estudios alcanza el año,<sup>20</sup> mientras que en las EINT no suele sobrepasar los dos meses.<sup>4,5,19,30</sup>

En EINT no yatrogénicas se incluyen como factores predisponentes: diabetes mellitus, tratamientos inmunosupresores, alcoholismo, enfermedades crónicas debilitantes y las neoplasias malignas,<sup>6,15,18,28,30,31</sup> que se demuestran en un tercio de los casos (18% a 40%). Aunque el síndrome de inmunodeficiencia adquirida favorece los procesos infecciosos, excepto en adictos a drogas por vía parenteral, pocas veces se lo ha asociado con mayor prevalencia de espondilodiscitis infecciosas.<sup>16</sup> Además, en estos enfermos, excepto por complicación con absceso epidural, la fiebre es una manifestación poco habitual (25%). La puerta de entrada de los microorganismos, según la serie, puede establecerse en el 25% al 80% de los pacientes<sup>4,5,14,18,28,30</sup> y, por lo general, la diseminación de las bacterias tiene lugar por vía hematogénica a partir de focos infecciosos situados a distancia, como infecciones urinarias, abscesos cutáneos y catéteres intravenosos. Los pacientes hemodializados,<sup>28,32,33</sup> los adictos a drogas por vía parenteral<sup>11,16</sup> y los diabéticos insulino-dependientes<sup>28</sup> tienen un riesgo especialmente elevado. Los traumatismos directos sobre el raquídeo y las lesiones previas (frac-

turas vertebrales, espondilartrosis) pueden actuar como factor focalizador, al favorecer la decantación de patógenos.<sup>6,22</sup> La inoculación directa es el mecanismo presumible en las espondilodiscitis posquirúrgicas, que representan el 15% al 30% de los casos.<sup>5,8,34</sup> La invasión del raquídeo por contigüidad a partir de focos infecciosos es excepcional.

El 95% de las EINT son monomicrobianas y *Staphylococcus aureus* sensible a la meticilina, como en nuestra serie (66%), es el principal agente etiológico.<sup>8,12,13,18,28</sup> *Pseudomonas aeruginosa*, incluso en combinación con otras bacterias, se describió con mayor frecuencia en adictos a drogas por vía parenteral, sobre todo heroínomanos,<sup>11</sup> pero en España, *S. aureus* también es la bacteria más aislada en este grupo de enfermos.<sup>36</sup> Entre las personas mayores de 60 años con infecciones o instrumentación de las vías urinarias se incrementaron las EINT por gramnegativos.<sup>6,14,30</sup> La obligatoria pasteurización de los productos lácteos redujo la incidencia de las EINT por *Brucella* spp., pero dista de ser una etiología excepcional en nuestro medio.<sup>13,35,37</sup> El único paciente encontrado en nuestra serie era ganadero, profesión de riesgo para esta zoonosis. Los estafilococos coagulasa negativos se aíslan predominantemente en las EINT posquirúrgicas. Alrededor del 4% de las EINT, sobre todo las producidas por estreptococos del grupo *viridans*, se asocian a endocarditis bacteriana.<sup>6</sup>

La rentabilidad de los hemocultivos oscila entre el 35% y el 70%.<sup>4,5,11,27,30,31</sup> La recuperación del microorganismo en dos hemocultivos junto con hallazgos sugestivos en las técnicas de diagnóstico por imágenes en un contexto clínico compatible permite establecer el diagnóstico en cerca del 25% de las EINT.<sup>5,30</sup> Sin embargo, en la mayoría de los casos se requiere el estudio de muestras obtenidas por punción aspirativa, biopsia percutánea o biopsia abierta del foco de espondilodiscitis,<sup>4,5,12,14,26,28,30,38</sup> cuya rentabilidad se sitúa en torno del 70% al 80%. En las EIT, debido al escaso número de bacilos, los métodos microbiológicos (tinción de Ziehl-Neelsen y cultivo de Löwenstein-Jensen) tienen un notable porcentaje (30% a 40%) de falsos negativos, parcialmente compensado con la histología (hallazgo de granulomas caseificantes típicos).<sup>4,20,26</sup> La disectomía transpedicular percutánea es útil como procedimiento diagnóstico en aquellos casos sin inestabilidad ni complicaciones neurológicas.<sup>39</sup> El aislamiento de microorganismos en el cultivo del material de los abscesos paravertebrales, presentes en el 15% al 20% de las espondilodiscitis infecciosas, es de valor etiológico. Hay estudios que preconizan la realización de pruebas de amplificación del ácido desoxirribonucleico por su mayor sensibilidad, sobre todo en aquellos casos en los que se plantea el diagnóstico de EIT *versus* EINT.<sup>26,40</sup>

Como en nuestra serie, la técnica de imágenes de mayor rentabilidad diagnóstica es la resonancia magnética.<sup>12,20,34</sup> Los cuerpos vertebrales afectados muestran hipersignal en las secuencias ponderadas en T2 e hiposeñal en las secuencias ponderadas en T1, con realce tras la inyección de contraste (gadolinio). El realce es menos acusado y más heterogéneo en las EIT<sup>34</sup> y puede reforzarse en el borde de la lesión.<sup>41</sup> La aparición de erosiones en las plataformas epifisarias adyacentes al espacio discal involucrado es un hallazgo más tardío, aunque existen formas en las que no está afectado el espacio discal. La resonancia también permite evaluar las partes blandas paravertebrales e identificar los abscesos epidurales y paravertebrales.<sup>34</sup> La tomografía computarizada es de elección para guiar la biopsia con trocar o la punción aspirativa, pero identifica lesiones con menos precocidad. Las gammagrafías óseas, tanto con <sup>99m</sup>Tc como con <sup>67</sup>Ga son muy sensibles (> 95%) pero inespecíficas,<sup>5,14</sup> aunque pueden estar indicadas en aquellos pacientes en que se sospeche una espondilodiscitis infecciosa multifocal (4% a 10% de los casos)<sup>4,14,30</sup> o que presenten otros focos esqueléticos o viscerales. En las radiografías simples son hallazgos típicos la disminución del espacio discal, la borrosidad o las erosiones de las plataformas epifisarias y la destrucción del cuerpo vertebral, pero su presencia requiere, al menos, 3 semanas de evolución, lo que se prolonga en el caso de microorganismos poco virulentos o micobacterias.

Las espondilodiscitis infecciosas afectan predominantemente las regiones dorsal y lumbar, la localización cervical es rara (menos del 10% de los pacientes).<sup>4,5,14</sup> Por lo común, las EIT

asientan en vértebras dorsales y las primeras lumbares, resultado excepcional en L5-S1.<sup>15,21</sup> Casi todas las EINT posquirúrgicas (5% a 41% del total)<sup>5,34,42</sup> involucran las dos últimas vértebras lumbares y la primera sacra. En nuestro hospital, la cirugía de la columna vertebral tiene una baja tasa de complicaciones infecciosas (0.47%)<sup>5</sup> frente a lo indicado en otras series (1% a 4%).<sup>42-44</sup> La profilaxis antibiótica<sup>44</sup> o incluso la irrigación con una solución de tintura de yodo durante el cierre de la herida quirúrgica reducen sustancialmente la tasa de EINT posquirúrgicas.<sup>45</sup>

El diagnóstico diferencial de las espondilodiscitis infecciosas se plantea con entidades que pueden provocar dolor y alteraciones radiográficas parecidas en la columna vertebral, como ocurre con las neoplasias,<sup>46</sup> la osteonecrosis vertebral y algunas enfermedades por depósito.<sup>47</sup> El diagnóstico entre EIT y EINT debe hacerse mediante métodos microbiológicos. La combinación de datos radiológicos, de laboratorio y clínicos sólo es orientativa.<sup>48</sup> Así, las EIT suelen cursar de modo más insidioso, con menor elevación de la velocidad de sedimentación globular y de la proteína C-reactiva, ausencia de leucocitosis y con más abscesos paravertebrales. En nuestra revisión excluímos 14 de los 90 casos (16%), por haber sido diagnosticados y tratados empíricamente, eventualidad que se justifica en determinadas situaciones, como enfermos críticos o inestables que no toleren maniobras intervencionistas. Los casos tratados empíricamente suponen un porcentaje variable, que llega a superar el 35% en alguna serie.<sup>20</sup>

El tratamiento es básicamente médico, debe instaurarse de forma temprana y selectiva e incluye reposo, órtesis de descarga del segmento raquídeo afectado y antibioterapia.<sup>5,11,15</sup> En las EIT, salvo resistencias o hipersensibilidad, suele utilizarse la combinación de isoniazida, rifampicina y etambutol durante tres meses, seguida de isoniazida y rifampicina durante otros seis meses, aunque algunos aconsejan pautas más largas.<sup>4,26,49</sup>

En las EINT se recomienda antibioterapia intravenosa durante 6 ± 2 semanas,<sup>5,11,29,50</sup> seguida de formulaciones orales hasta completar 24-36 semanas. Las formas posquirúrgicas, sobre todo si hay material de osteosíntesis, requieren habitualmente tratamientos más prolongados.<sup>8</sup> La cirugía está indicada en cuatro circunstancias: obtención de muestras para diagnóstico etiológico cuando la punción aspirativa o la biopsia percutánea han sido infructuosas, existencia de un absceso paravertebral de gran tamaño que no puede drenarse mediante un catéter, lesión mielorradicular grave que requiere descompresión<sup>4,26</sup> y si existe una marcada inestabilidad vertebral o deformidad cifoescoliótica.<sup>5,14,15,50</sup> La mayoría de las EIT<sup>4,26,51</sup> pueden manejarse de forma conservadora, las localizaciones dorsales y cervicales son más propensas a complicaciones neurológicas graves susceptibles de cirugía, sobre todo si afectan a pacientes inmunodeprimidos y a mayores de 70 años.

La mortalidad es inferior al 5%,<sup>5,13,34,51</sup> con escasas excepciones.<sup>16,30</sup> Las recidivas oscilan entre el 3% y el 20%.<sup>11,14,27,42</sup> Las secuelas neurológicas varían según la etiología y el retraso diagnóstico (8% a 41%).<sup>4,5,14,27,30</sup> La evolución natural es hacia la fusión espontánea de los cuerpos vertebrales involucrados, lo que sucede en más de la mitad de los pacientes en un plazo inferior a dos años.

Los autores no manifiestan "conflictos de intereses".

\* El artículo completo, con la totalidad de sus figuras y tablas, puede consultarse de manera libre y gratuita en [www.siicsalud.com/saludiciencia/cas/ss/80332.htm](http://www.siicsalud.com/saludiciencia/cas/ss/80332.htm)



Más información en [www.siicsalud.com](http://www.siicsalud.com)  
bibliografía, especialidades médicas relacionadas con el artículo, otros trabajos del autor.

## Hemangiomas cardíacos: revisión y actualización

### Cardiac haemangiomas: revision and update

Servicio de Cardiología, Instituto Cardiovascular de Rosario, Rosario, Argentina



Leonel Markarian, Columnista Experto de SIIC  
Cardiólogo Clínico y Cardiólogo Intervencionista, Servicio de Cardiología,  
Instituto Cardiovascular de Rosario, Rosario, Argentina

Página del autor: [www.siicsalud.com/dato/dat048/06609000a.htm](http://www.siicsalud.com/dato/dat048/06609000a.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/des048/06609000.htm](http://www.siicsalud.com/des/des048/06609000.htm)

#### Resumen

Los hemangiomas cardíacos forman parte de las neoplasias primarias benignas del corazón; aunque su incidencia es baja pueden afectar a personas de cualquier sexo y edad. El hemangioma cardíaco es una proliferación benigna de células endoteliales que forman canales vasculares. Se han descrito cinco tipos histológicos, con afectación de cualquiera de las estructuras del corazón y de cualquiera de sus cámaras. Al igual que todos los tumores cardíacos pueden simular varios síndromes clínicos, entre los que predominan el síndrome de insuficiencia cardíaca y las embolias periféricas. Los actuales métodos complementarios de diagnóstico no invasivo, especialmente la ecocardiografía y la resonancia magnética, posibilitaron el aumento del número de diagnósticos preautopsia de estas patologías. El tratamiento más adecuado es la cirugía con resección del tumor, pero se probó la radioterapia y el interferón en algunos casos. Realizamos una nueva revisión de la literatura aportando los últimos hallazgos y presentaciones de esta rara enfermedad.

Palabra clave: hemangioma cardíaco

#### Introducción

Los tumores cardíacos primarios benignos o malignos pueden afectar a pacientes de todas las edades, con una inciden-

cia, según series de autopsias, de 0.0017% a 0.28%.<sup>1</sup> Los mixomas son los tumores cardíacos primarios más frecuentes, pero también se incluyen entre los tumores benignos del corazón los fibroelastomas papilares, el rabdomioma, el fibroma, el lipoma, el paraganglioma y el hemangioma.<sup>2</sup>

Los hemangiomas cardíacos son tumores benignos vasculares que pueden afectar a pacientes de cualquier edad y sexo; con una incidencia, según informes de autopsias, del 2.8% del total de neoplasias benignas del corazón.<sup>1-3</sup>

#### Características histológicas

Los hemangiomas se clasifican histológicamente como tumores benignos de origen vascular.<sup>4</sup>

Recepción: 10/2/2006 - Aprobación: 1/3/2006

**Participaron en la investigación:** Sharon Zajdel, Servicio de Cardiología; José L. Sgrosso y Viviana Puccini, Servicio de Cirugía Torácica y Cardiovascular, Sanatorio Parque; Eduardo J. Markarian, Servicio de Cirugía Torácica y Cardiovascular, Instituto Cardiovascular Rosario y María V. Markarian, Servicios de Cardiología y Ecocardiografía, Instituto Cardiovascular Rosario; Servicios de Cardiología y Ecocardiografía, Grupo Oroño, Rosario, Argentina.

**Enviar correspondencia a:** Leonel Markarian, Servicio de Cardiología, Instituto Cardiovascular de Rosario, Rosario, Argentina.

El hemangioma cardíaco es una proliferación benigna de células endoteliales moderadamente pleomorfas con escasas mitosis, las cuales contienen algunas veces núcleos atípicos y que terminan delineando canales vasculares llenos de contenido hemático.<sup>3-5</sup>

Los hemangiomas cardíacos son clasificados como cavernosos, capilares, arteriovenosos, hemangioendotelioma y hemangioma con hiperplasia papilar endotelial.<sup>4,6-9</sup> Cada uno de éstos presenta las siguientes características histopatológicas:

1 - *Hemangiomas cavernosos*: Compuestos por múltiples vasos dilatados de paredes delgadas, recubiertos de células endoteliales planas con abundante tejido conectivo entre los canales vasculares (figura 1).<sup>7</sup>

2 - *Hemangiomas capilares*: Constituidos de capilares pequeños similares a los vasos, recubiertos de células endoteliales planas con mínimo estroma.<sup>7</sup>

3 - *Hemangiomas arteriovenosos*: Formados por arterias displásicas de paredes engrosadas, venas similares a los vasos y capilares.<sup>4,6</sup>

4 - *Hemangioendotelioma*: Es similar a un hemangioma capilar, pero los espacios vasculares están recubiertos de células endoteliales redondeadas o multilaminares; se lo considera un tumor intermedio entre el hemangioma benigno y el angiosarcoma maligno.<sup>3</sup>

5 - *Hemangioma con hiperplasia papilar endotelial*: Sobre la base de un hemangioma, la estasis y la trombosis que se producen en esta formación vascular son los prerequisites para la proliferación de células endoteliales que finalmente se agrupan en lóbulos papilares con una base de estroma fibroso; es similar a un angiosarcoma.<sup>9,10</sup>

### Características macroscópicas

Habitualmente estos tumores son pequeños, con un tamaño que oscila entre 2 y 3.5 cm de diámetro; pueden ser masas sésiles o polipoides y usualmente únicas, algunas veces se asocian con otros hemangiomas, cutáneos o viscerales, una condición denominada angiomatosis difusa.<sup>11</sup> Los hemangiomas cardíacos pueden clasificarse macroscópicamente de dos formas diferentes. La primera hace referencia a la localización del componente cardíaco afectado, se dividen en: endocárdicos, miocardiocárdicos, epicárdicos y pericárdicos; con predominio de aparición de los endocárdicos y miocardiocárdicos.<sup>3,4,6,11,12</sup> La segunda clasificación hace referencia a la cámara cardíaca afectada.

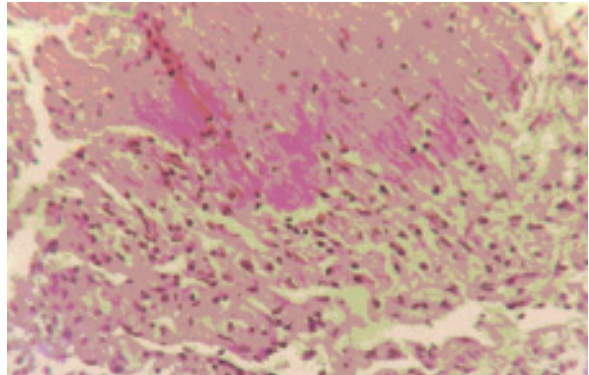
Los hemangiomas endocárdicos son masas laxas circunscritas, histológicamente capilares o mixtos (cavernoso-capilares) con estroma mixomatoso y base inflamatoria, de localización habitualmente en aurícula o ventrículo derecho.<sup>4,6,12</sup>

Los hemangiomas intramurales o miocardiocárdicos son masas esponjosas escasamente circunscritas con contenido hemorrágico o congestivo variable; pueden ser de cualquier tipo histológico, capilares, cavernosos o arteriovenosos. Con frecuencia contienen otro tejido –generalmente adiposo y, ocasionalmente, fibroso–, de esta manera se asemejan a los hemangiomas de tejidos blandos.<sup>4,6</sup>

Según la revisión de Brizard y col., que describe la localización según la cámara cardíaca, el 21% de los hemangiomas involucran la pared anterior del ventrículo derecho (se informaron 8 casos de localización en el ventrículo derecho que comprometían su tracto de salida; 6 en niños y 2 en adultos)<sup>11,13</sup> y 21% afectaban la pared lateral del ventrículo izquierdo.<sup>14,15</sup> En el resto de las localizaciones no se especifican porcentajes, pero encontramos hemangiomas localizados en la aurícula izquierda,<sup>16,17</sup> en la orejuela izquierda, con protrusión en la cavidad pericárdica;<sup>18</sup> tabique interauricular (anillo del foramen oval) y aurícula derecha y pericardio.<sup>6,19,20</sup> (figura 2\*).

### Clínica

Los tumores cardíacos pueden simular clínicamente una amplia variedad de síntomas cardiovasculares comunes a la mayoría de las enfermedades cardíacas; pueden manifestarse como enfermedad arterial coronaria, miocardiopatías, pericardiopatía y también como valvulopatías.<sup>2</sup> La presentación clínica está determinada por muchos factores, entre los que se incluyen: localización del tumor, tamaño, tasa de crecimiento, ten-



**Figura 1.** *Hemangioma cardíaco*. Microscopía: lesión tumoral polipoidea constituida por cavidades anfractuadas ectásicas de tejido conjuntivo laxo tapiadas por endotelio focalmente tumefacto. Se reconoce foco de trombosis organizada. No contiene signos de malignidad.

dencia a la embolización (friabilidad) y grado de invasividad.<sup>3,21</sup> La mayoría de los pacientes portadores de hemangiomas cardíacos son asintomáticos y el tumor se descubre accidentalmente.<sup>4</sup> Sin embargo, otros autores comunicaron que la forma asintomática era la menos frecuente, llegando sólo al 8% del total de los casos.<sup>14</sup>

Entre los que producen síntomas y signos, el orden de frecuencia de manifestación clínica de los hemangiomas es el siguiente:

1 - *Insuficiencia cardíaca*: El síndrome de insuficiencia cardíaca, con sus síntomas típicos como disnea, ortopnea, edema periférico y disnea paroxística nocturna es el más frecuente.<sup>22</sup> El 43% de los hemangiomas se manifiesta como disnea de esfuerzo,<sup>14,16,23</sup> mientras que el 13% se presenta como insuficiencia cardíaca derecha.<sup>14</sup>

2 - *Embolia periférica*: Las embolias ocupan el segundo lugar como manifestación clínica.<sup>24</sup> Esta forma clínica es propia de los tumores intracavitarios. Las embolias pueden ser de fragmentos de tumor o de trombos sobreañadidos y los territorios afectados incluyen la bifurcación iliaca, las extremidades inferiores, los troncos supraaórticos, las arterias coronarias y el territorio cerebral.<sup>3,25</sup> Los tumores intracavitarios localizados en el corazón derecho pueden producir embolias pulmonares a repetición y finalmente hipertensión arterial pulmonar secundaria.<sup>26</sup>

3 - *Síndromes valvulares*: Los tumores endocárdicos e intracavitarios tienen tendencia a obstruir válvulas cardíacas o estructuras vasculares mayores y producir síntomas y signos clínicos similares a valvulopatías.<sup>21,27,28</sup> Ciertas localizaciones como las del ventrículo derecho o las del tabique interventricular pueden simular una estenosis pulmonar infundibular.<sup>11</sup>

4 - *Arritmias y trastornos de conducción*: Las lesiones miocárdicas afectan el sistema de conducción originando arritmias y bloqueos auriculoventriculares en el 17% de los casos.<sup>14,21</sup> El síncope y la muerte súbita son situaciones esperables en los hemangiomas.<sup>14,29</sup> Sobre un total de 120 pacientes que sufrieron muerte súbita a causa de un tumor cardíaco primario, en una revisión de Cina y col.; 6 fueron provocadas por hemangiomas cardíacos que estaban relacionados con localizaciones que alteraban el sistema de conducción o involucraban el nódulo auriculoventricular.<sup>30</sup>

5 - *Síndrome coronario o dolor precordial*: También se han descrito hemangiomas cardíacos que se presentan con cuadros de dolor precordial similares a la angina de pecho o pseudoangina, corresponden al 14% del total de las presentaciones.<sup>14,16</sup> Este tipo de presentación clínica puede deberse a embolia coronaria tumoral, infiltración coronaria por el tumor con trombosis arterial concomitante, compresión coronaria extrínseca por el tumor si infiltra el vaso o finalmente por arteriopatía coronaria aterosclerótica asociada.<sup>28,31</sup>

6 - *Derrame pericárdico y taponamiento cardíaco*: Las localizaciones pericárdicas pueden provocar pericarditis, derrame pericárdico (puede ser hemorrágico) y taponamiento cardíaco en 8% del total de casos.<sup>14,22,32-34</sup>

7 - Los hemangiomas cardíacos pueden presentarse también como parte del síndrome de Kasabach-Merrit, el cual se caracteriza por múltiples hemangiomas sistémicos asociados con trombocitopenia recurrente y coagulopatía por consumo.<sup>14</sup>

8 - Una nueva presentación clínica fue descrita recientemente, consiste en un cuadro de sepsis con coagulación intravascular diseminada: la fiebre es característica y es producida por la necrosis del tumor.<sup>31</sup>

9 - *Síndrome de obstrucción de vena cava superior*: Es producido por hemangiomas localizados en la aurícula derecha o en el anillo del foramen oval.<sup>20</sup>

### Diagnóstico

El diagnóstico de los hemangiomas cardíacos ha sido facilitado por el desarrollo de técnicas de imágenes cardíacas no invasivas como el ecocardiograma bidimensional y, en casos seleccionados, tomografía computarizada o resonancia magnética nuclear.<sup>2,21</sup> Sin embargo, el diagnóstico preoperatorio puede ser realizado en solamente el 34% de los casos.<sup>14</sup> Mencionaremos una breve descripción de cada uno de los métodos complementarios:

**Laboratorio:** Los hallazgos de laboratorio son totalmente inespecíficos e incluyen anemia o eritrocitosis, trombocitopenia o trombocitosis, leucocitosis y elevación de la velocidad de eritrosedimentación.<sup>35</sup>

**Radiografía de tórax:** La evaluación radiológica puede revelar diferentes anomalías, como signos de insuficiencia cardíaca, anomalías del contorno cardíaco y, en ciertas ocasiones, derrame pleural.<sup>36</sup> Ciertos hemangiomas pueden provocar el agrandamiento específico de alguna cámara cardíaca, mientras que los tumores murales producen contornos anormales del corazón o cardiomegalia.<sup>37</sup> Las localizaciones pericárdicas a menudo producen derrame pericárdico de rápida evolución.<sup>38</sup> Si bien se describió la cardiomegalia como posibilidad, también los hemangiomas pueden tener relación cardiotorácica normal.<sup>23,39</sup>

**Ecocardiograma:** De las variantes ecocardiográficas disponibles, el ecocardiograma transesofágico es superior al transtorácico para establecer una aproximación diagnóstica. La ecocardiografía probó ser el método más apropiado de *screening* y diagnóstico para la detección de tumores cardíacos en general y tumores intraauriculares en particular. La ecocardiografía confirma el diagnóstico de hemangioma en el 81% de los casos.<sup>14,20</sup>

No se han establecido criterios ecocardiográficos uniformes para el diagnóstico de hemangioma cardíaco. En efecto, las descripciones ecocardiográficas son variadas. Los hemangiomas cardíacos han sido descritos como lesiones hiperecogénicas;<sup>2</sup> lesiones que provocan un abombamiento ecodenso y sólido del tabique interventricular dentro de la cavidad ventricular izquierda;<sup>11,14</sup> grandes masas multiloculadas con múltiples trabéculas y numerosos espacios –grandes y pequeños–, pero libres de eco;<sup>40,41</sup> la apariencia cavernosa con calcificación parcial puede ser típica del hemangioma, según Gengenbach y col.<sup>40</sup> Otros autores informaron casos con apariencia intermedia, describieron masas más uniformemente ecodensas con pequeñas zonas ecolúcidas y no se distinguían trabéculas.<sup>42,43</sup> A pesar de los detalles anteriores, Landolphi y col. presentaron un caso que fue descrito ecocardiográficamente como una masa no ecodensa, no multilocular y sin espacios libres de ecos; en su lugar se observaba una única estructura quística y unilocular, que arrojó un diagnóstico erróneo preoperatorio de quiste pericárdico.<sup>44</sup> Es necesario, además de contemplar las características anteriores, descartar compresión de alguna cámara o dilatación de la vena cava inferior en caso de ubicarse en las cavidades derechas.<sup>23</sup> En el caso de compromiso pericárdico se puede detectar derrame pericárdico y debe cuantificarse su magnitud y grado de compromiso hemodinámico<sup>18</sup> (figura 3\*).

**Tomografía axial computarizada:** Los hemangiomas cardíacos en la mayoría de los casos se observan como masas heterogéneas y sin refuerzo en la tomografía de tórax sin contraste; son masas isodensas que pueden tener focos de calcificaciones.<sup>23</sup> En cambio, se tornan imágenes con refuerzo

intenso luego de la administración de material de contraste.<sup>2</sup>

**Resonancia magnética nuclear:** La utilidad de la resonancia magnética cardíaca en la evaluación preoperatoria de los hemangiomas o tumores cardíacos en general permite la demostración y localización precisa de las masas, incluyendo la relación con respecto a las cámaras cardíacas y si está involucrado el miocardio, el pericardio o estructuras contiguas al corazón.<sup>2</sup> Los hemangiomas cardíacos muestran la típica señal de densidad intermedia en las imágenes T1 ponderadas que se vuelven hiperintensas en las imágenes T2 ponderadas, acompañada de vacío de señal en el hemangioma.<sup>14,23,45,46</sup> Utilizando gadolinio como medio de contraste se observa un refuerzo intenso del tumor provocado por su vascularización, lo que confirma el diagnóstico definitivo de hemangioma.<sup>19</sup>

**Cinecoronariografía:** Por fluoroscopia, el hemangioma cardíaco se visualiza como una masa no pulsátil, y con la realización de la ventriculografía se pueden observar anomalías en la configuración de la cavidad ventricular; estos hallazgos no son específicos de los hemangiomas pero sugieren la presencia de tumor cardíaco.<sup>12,47</sup> La coronariografía del hemangioma muestra la imagen característica de *blush* miocárdico en caso de estar relacionadas a la circulación coronaria y los vasos tumorales.<sup>48</sup> También puede observarse oclusión coronaria, la cual puede ser causada por embolia tumoral, infiltración coronaria por el tumor con trombosis arterial concomitante o finalmente por arteriopatía coronaria aterosclerótica asociada.<sup>31</sup>

### Evolución y tratamiento

Los hemangiomas pueden proliferar indefinidamente, detener su crecimiento o involucionar; esta involución llega en algunos casos a la regresión espontánea, según un seguimiento realizado durante dos años.<sup>43,49,50</sup> Los hemangiomas intracavitarios e intramiocárdicos tienen un riesgo potencial de recurrencia a mediano plazo, especialmente si la resección quirúrgica es incompleta; la causa de la recurrencia no es conocida hasta el momento y en virtud de esta posibilidad se recomienda el seguimiento ecocardiográfico posoperatorio a largo plazo.<sup>52,53</sup>

La cirugía es el tratamiento indicado para lesiones sintomáticas o cuando se confirma el diagnóstico, el tratamiento quirúrgico tiene resultados excelentes a largo plazo.<sup>14,29</sup> Aunque, según Roberts, la resección completa no siempre es posible,<sup>21</sup> particularmente en los tumores extensos pero asintomáticos que podrían requerir resecciones complejas y laboriosas.<sup>14</sup> En estos casos se aplicó radioterapia, interferón y altas dosis de corticoides (en niños), pero hasta el momento sin una conclusión exacta acerca de estas terapéuticas.<sup>12,54</sup>

Los autores no manifiestan "conflictos de interés".

\* El artículo completo, con la totalidad de sus figuras y tablas, puede consultarse de manera libre y gratuita en [www.siicsalud.com/saludiciencia/cas/ss/79747.htm](http://www.siicsalud.com/saludiciencia/cas/ss/79747.htm)



Más información en [www.siicsalud.com](http://www.siicsalud.com)  
bibliografía completa, especialidades médicas  
relacionadas con el artículo y otros trabajos del autor.

# Papel de los anticuerpos anticitoplasma de los neutrófilos en la enfermedad inflamatoria intestinal

## *Anti-cytoplasm neutrophil antibodies role in inflammatory bowel disease*

Hospital Universitario de la Princesa, Universidad Autónoma de Madrid, Madrid, España



Javier P. Gisbert, Columnista Experto de SIIC  
Médico Adjunto de Aparato Digestivo, Hospital Universitario de la Princesa,  
Universidad Autónoma de Madrid, Madrid, España  
Página del autor: [www.siicsalud.com/dato/dat049/06612014a.htm](http://www.siicsalud.com/dato/dat049/06612014a.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/des049/06612014.htm](http://www.siicsalud.com/des/des049/06612014.htm)

### Resumen

La prevalencia media de los anticuerpos anticitoplasma de los neutrófilos con patrón perinuclear (pANCA), considerados clásicamente como marcadores característicos de la colitis ulcerosa (CU), es de poco más del 50% en los pacientes con esta enfermedad, una cifra que, aunque evidentemente más alta que la descrita en los controles sanos, dista mucho del valor ideal del 100%. Por otro lado, los pANCA se encuentran también presentes en un porcentaje considerable –media del 17%– de los pacientes con enfermedad de Crohn (EC). La sensibilidad de los pANCA para el diagnóstico de la CU entre los pacientes con clínica compatible posee una sensibilidad subóptima (media del 58%), pero la especificidad es considerablemente elevada (media del 93%), por lo que un resultado positivo apoya con relativa seguridad el diagnóstico de CU. En las colitis indeterminadas el uso de estos marcadores serológicos podría aportarnos alguna información relevante, no sólo desde el punto de vista diagnóstico sino también terapéutico, por lo que su cuantificación podría ser una opción adecuada en este contexto. Diversos autores demostraron que los pacientes con EC y pANCA positivos, esto es, el marcador serológico típico de la CU, tienen características fenotípicas que mimetizan en parte a las de esta última enfermedad. La mayoría de los estudios demostraron que la presencia de pANCA no guarda relación con la actividad de la CU. En resumen, los marcadores serológicos pANCA pueden considerarse en algunas circunstancias como un complemento de otros métodos diagnósticos (como la radiología, la endoscopia o la histología), tienen una utilidad limitada en la práctica clínica y en ningún caso reemplazan el buen criterio clínico.

**Palabras clave:** enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, enfermedad inflamatoria intestinal, anticuerpos anticitoplasma de los neutrófilos, ANCA, pANCA

### Introducción

No existe ningún síntoma ni signo patognomónico de las denominadas enfermedades inflamatorias intestinales crónicas (EIIIC) –enfermedad de Crohn (EC) y colitis ulcerosa (CU), fundamentalmente–, de modo que para llegar a su diagnóstico se precisa la combinación de una serie de datos clínicos, radiológicos, endoscópicos e histológicos sugestivos, al tiempo que se descartan otras enfermedades que pueden cursar con una clínica similar. Por otra parte, cuando afectan el colon puede ser especialmente difícil distinguir entre ambas enfermedades, por lo que aproximadamente el 10% de los casos son calificados como colitis indeterminada.

En la EIIIC se han descrito una serie de alteraciones inmunológicas, tanto sistémicas como localizadas en el propio tracto intestinal. Los cambios de la inmunidad humoral incluyen, entre otros, la presencia en suero de los anticuerpos anticitoplasma de los neutrófilos (ANCA). Estos constituyen un grupo heterogéneo de anticuerpos, fundamentalmente de isotipo IgG, que reaccionan frente a determinantes antigénicos localizados en los gránulos primarios de los neutrófilos y se detectan más frecuentemente en los pacientes con CU.<sup>1</sup>

La detección de ANCA se lleva a cabo fundamentalmente por dos técnicas inmunológicas: la inmunofluorescencia indirecta<sup>2</sup> y el enzoinmunoanálisis (ELISA).<sup>3</sup> La primera constituye la técnica más ampliamente empleada y con ella se describió la existencia de dos patrones bien diferenciados de inmunofluorescencia: un patrón citoplasmático (cANCA), en el que se produce una tinción granular del citoplasma, y un patrón perinuclear (pANCA), en el que la tinción es periférica o difusa del núcleo;<sup>1</sup> así, a diferencia de los ANCA de la enfermedad de Wegener, en la que los anticuerpos se dirigen frente a los gránulos citoplasmáticos, los ANCA de los pacientes con CU muestran un patrón característico de tinción perinuclear (pANCA). En la EIIIC, como en cualquier otra enfermedad, los marcadores serológicos podrían tener

diferentes utilidades; se pueden emplear, teóricamente, para diagnosticar el proceso en cuestión, estratificar la enfermedad en diferentes subtipos, estimar la evolución o el pronóstico y predecir la respuesta al tratamiento. La verdadera utilidad de los ANCA en el caso particular de la EIIIC constituye un tema notablemente controvertido.<sup>4</sup> Así, mientras algunos investigadores consideran que estos marcadores serológicos pueden clasificarse como métodos diagnósticos de primera elección (o al menos como considerablemente útiles) en los pacientes con clínica sugerente de EIIIC, otros autores concluyen que, en la actualidad, deben reservarse para estudios de investigación.<sup>5-13</sup>

### Prevalencia de pANCA en la EIIIC

Diversos estudios evaluaron la prevalencia de pANCA en pacientes con CU,<sup>14-68</sup> a partir de los cuales se calcula una media (ponderada) del 55%.<sup>4</sup> Es de destacar que los resultados oscilan ampliamente según los diversos autores, desde el 8% hasta el 83%. Estos datos coinciden con los de una reciente y excelente revisión del tema, donde se constata cómo la positividad de los pANCA en la CU varía notablemente según los estudios, si bien en la mayoría de éstos la prevalencia se sitúa entre el 45% y el 80%.<sup>1</sup> Dos limitaciones importantes de la determinación de pANCA en la CU pueden ya deducirse a partir de estos datos: en primer lugar, su prevalencia media, aunque superior al 50%, es relativamente baja, muy lejos de la elevada prevalencia –casi del 100%– de algunos marcadores serológicos descrita en otras enfermedades; y en segundo lugar, la marcada variabilidad entre la prevalencia de positividad de pANCA de los diversos estudios limita también el valor de este marcador. Otro problema de los pANCA es que se encuentran también presentes en un porcentaje considerable de pacientes con EC, y no sólo de CU: así, diversos estudios evaluaron este aspecto,<sup>4</sup> y a partir de ellos se calcula una prevalencia media de pANCA en la EC del 17%, una cifra nada despreciable.<sup>14-18,20,22-27,29-32,35-41,44,45,47-50,52,53,55,59,60,62-64,66-70</sup>

### Utilidad de los pANCA en el diagnóstico de la CU

Para que un método sea útil en la detección de una determinada enfermedad debe disponer de una elevada exactitud diagnóstica. La utilidad de la determinación de los pANCA

para diferenciar entre CU y controles sanos, aunque fue evaluada por algún autor,<sup>53</sup> carece de interés en la práctica clínica. Mucho más interesantes para el clínico son los estudios que evalúan la exactitud de los pANCA para el diagnóstico de la CU entre los pacientes con clínica compatible (síndrome diarreico).<sup>4</sup> Así, a partir de dichos estudios se concluye que en esta situación los pANCA disponen de una sensibilidad subóptima, con un valor medio del 58%, si bien las cifras oscilan considerablemente, entre el 8% y el 89%.<sup>20,27,58,71-73</sup> Sin embargo, la especificidad de los pANCA para el diagnóstico de la CU es considerablemente elevada (media del 93%); dicho de otro modo, existe una escasa probabilidad de obtener un resultado falso positivo con los pANCA cuando éstos se emplean con la intención de diagnosticar pacientes con CU de entre aquellos que presentan una clínica sugerente o compatible. Aunque tampoco aquí existe homogeneidad entre los diversos estudios, al describir éstos cifras de especificidad que oscilan entre el 78% y el 100%, los resultados son, en cualquier caso, alentadores. Otros estudios evaluaron la fiabilidad de los pANCA para el diagnóstico de CU frente al de EC en pacientes con EIIc documentada (y ya clasificada previamente como CU o EC).<sup>6,18,27,31,37,39,40,45,47,55,68,74,75</sup> De nuevo, la sensibilidad es subóptima (50%), mientras que la especificidad alcanza valores relativamente elevados, del 85% (83% a 86%).<sup>4</sup> Por último, algunos estudios encontraron una correlación entre los títulos de pANCA, evaluados cuantitativamente mediante inmunofluorescencia indirecta, y el diagnóstico de CU (en contraposición al de EC).<sup>16,26,76-78</sup>

### Valor diagnóstico de los pANCA en los pacientes con colitis indeterminada

Las colitis indeterminadas, aquellas que no pueden etiquetarse como EC o CU tras un detallado estudio clínico, endoscópico e histológico, representan aproximadamente el 10% de los casos de EIIc.<sup>79</sup> Cuando la afección de la EII se limita exclusivamente al colon es cuando realmente pueden surgir problemas de diferenciación entre ambas entidades y es, por tanto, especialmente interesante disponer de métodos que nos permitan un diagnóstico preciso. La posible utilidad de la determinación de pANCA y anti-*Saccharomyces cerevisiae* (ASCA) en las colitis indeterminadas había sido evaluada, hasta muy recientemente, sólo en unos pocos pacientes y de forma retrospectiva.<sup>8,53,71,80</sup> En 2002, Joossens y col.<sup>81</sup> estudiaron la utilidad de estos marcadores serológicos en 97 pacientes con colitis indeterminada y, lo que es más importante, llevaron a cabo un seguimiento prospectivo de ellos. Esto permitió establecer un diagnóstico final –definitivo– en 31 de los pacientes, en los cuales el patrón pANCA+/ASCA- se correlacionó con el diagnóstico de CU en el 64% de los casos, mientras que el patrón inverso (pANCA-/ASCA+) fue concordante con el diagnóstico de EC en un 80%.<sup>81</sup> Un hallazgo interesante de este estudio es que aproximadamente la mitad de los pacientes con colitis indeterminada no mostraron positividad para ninguno de los dos marcadores serológicos y la mayoría permanecieron etiquetados como colitis indeterminada tras el período de seguimiento, reflejando, quizá, que dicho diagnóstico representa en realidad una entidad clínico-serológica de EIIc distinta, diferente de la CU y de la EC.<sup>81</sup> Esta última observación puede tener importancia pronóstica, ya que se describió que el curso clínico de la colitis indeterminada es más adverso que el de la CU, especialmente en lo que se refiere a la necesidad de tratamiento quirúrgico.<sup>81</sup>

Por una parte, se podría argumentar que el tratamiento del brote agudo de la colitis de Crohn y de la CU comparten numerosos aspectos del tratamiento médico, por lo que la determinación de pANCA y ASCA en las colitis indeterminadas carecería de interés práctico. Sin embargo, la presencia de uno u otro tipo de anticuerpos podría tener implicaciones pronósticas y terapéuticas; así, se ha sugerido, como se revisará más adelante, que la presencia de pANCA indica que el patrón clínico de la EIIc será semejante al de la CU, en contraposición con lo que ocurre cuando los ASCA son positivos (en cuyo caso la EIIc tendría más aspectos en común con la EC). La diferenciación entre ambas enfermedades es especialmente relevante a la hora de tomar determinadas actitudes tera-

péuticas, tanto médicas (por ejemplo, la decisión de administrar infliximab, tratamiento de eficacia claramente demostrada en la EC y menos evaluada en la CU) como quirúrgicas (por ejemplo, la anastomosis ileoanal con reservorio ileal es el tratamiento de elección en la CU, mientras que la ileostomía es la técnica generalmente empleada en la EC).

### Correlación entre pANCA, manifestaciones fenotípicas y pronóstico de la EIIc

Numerosos estudios demostraron que no existe relación alguna entre la presencia de pANCA (o su titulación) y la extensión de la afección colónica de la CU.<sup>16,20,29,35,38,39,41,43,45,46,55,78,82-84</sup> no obstante, hay excepciones<sup>85</sup> y, por ejemplo, algún autor fue incapaz de detectar pANCA en los pacientes con CU y afección limitada al recto, a diferencia de lo que ocurría en aquellos con una mayor extensión de la afección colónica.<sup>86</sup> Algunos investigadores identificaron los pANCA como marcadores de pacientes con CU y peor pronóstico, al haber descrito que éstos sufren una colitis izquierda refractaria al tratamiento médico y precisan cirugía con mayor probabilidad,<sup>27,46,87-91</sup> si bien otros estudios no pudieron demostrar que la presencia de estos anticuerpos se correlacione con una forma más agresiva de enfermedad o el requerimiento de un tratamiento más intensivo.<sup>45</sup>

Diversos autores demostraron que los pacientes con EC y pANCA positivos, esto es, el marcador serológico típico de la CU, tienen características fenotípicas que mimetizan en parte las de esta última enfermedad. Así, la EC en estos casos suele manifestarse en forma de colitis izquierda y las lesiones endoscópicas, e incluso las histológicas, remedian aquellas típicamente observadas en la CU.<sup>44,48,52,55,66,70,71,82,87,90,92,93</sup> Incluso se describió un gradiente entre ambos factores –anticuerpos y fenotipo–, de modo que cuanto mayores son los títulos de pANCA, mayor es también la probabilidad de que la EC se manifieste fenotípicamente como una CU. El ejemplo más notable de la mencionada correlación lo representa un reciente estudio de pacientes con EC en el que la totalidad de los enfermos pANCA positivos tenía afección colónica distal y ninguno de ellos tenía compromiso ileal aislado.<sup>90</sup> Esta observación sugiere que la presencia de pANCA refleja la existencia de un determinado tipo de inflamación mucosa que podría ser común tanto para los pacientes con CU como para aquel subgrupo de enfermos con EC y pANCA positivos. Sin embargo, es preciso destacar que otros muchos estudios fueron incapaces de establecer una correlación entre presencia de pANCA y localización o extensión de la EC.<sup>16,20,26,35,39,40,45,78,83,84,86,94</sup> por lo que este punto es aún controvertido.

### Los pANCA como marcadores de actividad de la EIIc

La mayoría de los estudios demostraron que la presencia de pANCA (o su titulación) no guarda relación con la actividad de la CU.<sup>20,29,35,39,45,46,49,51,55,58,71,77,78,82,84-86,93,95-99</sup> Incluso, se puso de manifiesto en algunos estudios cómo los títulos de pANCA persisten tras la colectomía.<sup>14,16,20,21,40,82,87,95,100,101</sup> Esta observación sugiere que la expresión de pANCA no representa meramente un epifenómeno de la inflamación colónica que acompaña a la CU.<sup>56</sup> No obstante, no todos los autores coinciden en este punto, y algunos constataron cierta correlación entre la actividad de la enfermedad intestinal y la presencia de estos anticuerpos.<sup>16,26,36,38,92</sup>

### Los pANCA y la respuesta al tratamiento

Poder identificar una variable predictora de respuesta a un determinado tratamiento tendría como beneficio, por una parte, permitirnos seleccionar a los pacientes con mayor probabilidad de beneficiarse de dicho tratamiento y, por otra, evitar la aparición de efectos secundarios en aquellos que no obtendrán ventaja alguna de su administración. Teóricamente, la expresión de un determinado autoanticuerpo podría reflejar un patrón de respuesta mucoso, con un perfil particular de producción de citocinas, lo que a su vez podría justificar la mayor o menor respuesta de alguna terapia inmunomoduladora (como por ejemplo, el infliximab<sup>5</sup>); así, en un reciente estudio se demostró que la respuesta de los pacientes con EC al infliximab es

menor en los que presentan títulos de pANCA positivos, en comparación con aquellos pANCA negativos.<sup>102</sup>

### Evolución de los títulos de pANCA tras la cirugía

Algunos autores sugirieron que la positividad de los pANCA tiende a desaparecer, o al menos a disminuir, tras la realización de una colectomía en los pacientes con CU. En un interesante trabajo llevado a cabo en nuestro país se puso de manifiesto un descenso significativo de la prevalencia de pANCA en pacientes con CU sometidos a colectomía en comparación con aquellos que no habían sido intervenidos, si bien la positividad de estos anticuerpos persistió en una elevada proporción de los casos y su presencia no guardó relación con el tipo de cirugía,<sup>33</sup> observación que fue confirmada por otros autores.<sup>77,103</sup> Otros investigadores, sin embargo, no pudieron confirmar estos hallazgos, lo que demuestra cómo estos anticuerpos persisten después de la cirugía,<sup>35,71,87,88,91</sup> aunque esto podría ser consecuencia sencillamente de un tiempo de seguimiento insuficiente tras la intervención.

### Conclusiones

La prevalencia media de los pANCA, considerados clásicamente como marcador característico de la CU, es de poco más del 50% en los pacientes con esta enfermedad, una cifra que, aunque evidentemente más alta que la descrita en los controles sanos, dista mucho del valor ideal del 100%. Por otro lado, los pANCA se encuentran también presentes en un porcentaje considerable –media del 17%– de los pacientes con EC. En cualquier caso, es preciso destacar que se describieron amplias variaciones en la prevalencia de pANCA entre los diversos estudios publicados.

La sensibilidad de los pANCA para el diagnóstico de la CU entre los pacientes con clínica compatible posee una sensibilidad subóptima (media del 58%), pero la especificidad es considerablemente elevada (media del 93%). Resultados similares se obtienen cuando la exactitud de los pANCA se evalúa en el diagnóstico de CU frente al de EC en pacientes con EIIC previamente diagnosticada. En resumen, podríamos concluir que la determinación de pANCA en todos los pacientes con sospecha de EIIC no dispone de un valor predictivo negativo suficientemente elevado como para eliminar la necesidad de realizar otras pruebas diagnósticas, como las exploraciones radiológicas, endoscópicas e histológicas. Estos últimos métodos, además de permitirnos diagnosticar o excluir con notable seguridad la presencia de EC o CU, determinan la localización de la enfermedad y, por tanto, permiten su tratamiento racional. Como se comentó previamente, la sensibilidad de estos marcadores serológicos es especialmente decepcionante, lo que limita de manera considerable su utilidad como método de cribado de la población con sospecha de EIIC, si bien su elevada especificidad apoya con relativa seguridad el diagnóstico de CU cuando el resultado es positivo. La determinación simultánea de ambos anticuerpos, pANCA y ASCA, tiene una cierta utilidad para diferenciar entre EC y CU, pero siempre que el resultado de esta combinación incluya la positividad de un anticuerpo a la vez que la negatividad del otro. Finalmente, en las colitis indeterminadas el uso de estos marcadores serológicos podría aportarnos alguna información relevante, no sólo desde el punto de vista diagnóstico sino también terapéutico, por lo que su cuantificación podría ser una opción adecuada en este contexto.

Diversos autores demostraron que los pacientes con EC y pANCA positivos, esto es, el marcador serológico típico de la CU, tienen características fenotípicas que mimetizan en parte las de esta última enfermedad. Sin embargo, otros muchos estudios fueron incapaces de establecer una correlación entre presencia de pANCA y localización o extensión de la EC, por lo que este punto es aún controvertido. La mayoría de los estudios demostraron que la presencia de pANCA no guarda relación con la actividad de la CU; por tanto, se puede concluir que la determinación de estos marcadores serológicos no es útil para monitorizar la actividad de la EIIC. Algunos autores observaron que la positividad de los pANCA tiende a disminuir tras la realización de una colectomía en los pacientes con CU, aunque

otros investigadores no pudieron confirmar estos hallazgos. Para poder calificar un nuevo método diagnóstico como verdaderamente útil en la práctica clínica es interesante disponer de una cierta perspectiva que nos permita comparar con otros marcadores serológicos más afianzados. Por ejemplo, los anticuerpos antiendomiso son indiscutiblemente útiles para el diagnóstico de la enfermedad celíaca, y lo mismo ocurre, por citar otros ejemplos, con los anticuerpos antinucleares o los anti-ADN (de doble cadena) en el lupus eritematoso sistémico. Estos tipos de anticuerpos que acabamos de mencionar no sólo nos permiten realizar un diagnóstico ciertamente fiable, sino que también nos proporcionan información relevante sobre la actividad de la enfermedad y la respuesta al tratamiento. De este modo, se hace evidente que los pANCA distan mucho de poder ser considerados como marcadores ideales, aunque es posible que su utilidad en determinadas situaciones clínicas se confirme en un futuro. En resumen, los marcadores serológicos pANCA pueden considerarse en algunas circunstancias como un complemento de otros métodos diagnósticos (como la radiología, la endoscopia o la histología), tienen una utilidad limitada en la práctica clínica, y en ningún caso reemplazan el buen criterio clínico. Sólo los futuros estudios demostrarán definitivamente si es o no apropiado su empleo generalizado en todos los pacientes con sospecha de EIIC.

El autor no manifiesta "conflictos de interés".

### Bibliografía

- García Herola A, Nos Mateu P, Ponce García J. Anticuerpos frente al citoplasma de los neutrófilos (ANCA) en la enfermedad inflamatoria crónica intestinal. *Gastroenterol Hepatol* 2000; 23:16-23.
- Van der Woude FJ, Rasmussen N, Lobatto S, Wiik A, Permin H, van Es LA, et al. Autoantibodies against neutrophils and monocytes: tool for diagnosis and marker of disease activity in Wegener's granulomatosis. *Lancet* 1985; 1:425-9.
- Rasmussen N, Sjölin C, Isaksson B, Bygren P, Wieslander J. An ELISA for the detection of anti-neutrophil cytoplasm antibodies (ANCA). *J Immunol Methods* 1990; 127:139-45.
- Gisbert JP, Gomollón F, Maté J, Pajares JM. Papel de los anticuerpos anticitoplasma de los neutrófilos (ANCA) y anti-*Saccaromyces cerevisiae* (ASCA) en la enfermedad inflamatoria intestinal. *Gastroenterol Hepatol* 2003; 26:312-324.
- Targan SR. The utility of ANCA and ASCA in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 1999; 5:61-3; discussion 66-7.
- Sandborn WJ, Loftus EV Jr, Colombel JF, Fleming KA, Seibold F, Homburger HA, et al. Evaluation of serologic disease markers in a population-based cohort of patients with ulcerative colitis and Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2001; 7:192-201.
- Conrad K, Schmechta H, Klafki A, Lobeck G, Uhlig HH, Gerdi S, et al. Serological differentiation of inflammatory bowel diseases. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002; 14:129-35.
- Rutgeerts P, Vermeire S. Clinical value of the detection of antibodies in the serum for diagnosis and treatment of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1998; 115:1006-9.
- MacDermott RP. Lack of current clinical value of serological testing in the evaluation of patients with IBD. *Inflamm Bowel Dis* 1999; 5:64-5.
- Present DH, Banks PA. The role of pANCA and ASCA in differentiating ulcerative colitis, Crohn's disease, and indeterminate colitis. *Inflamm Bowel Dis* 1999; 5:66-67.
- Present DH. Serologic tests are not helpful in managing inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2002; 8:227-9; discussion 223, 230-1.
- Sandborn WJ. Serologic markers in inflammatory bowel disease: state of the art. *Rev Gastroenterol Disord* 2004; 4:167-74.
- Vernier G, Sendid B, Poulain D, Colombel JF. Relevance of serologic studies in inflammatory bowel disease. *Curr Gastroenterol Rep* 2004; 6:482-7.
- Rump JA, Scholmerich J, Gross V, Roth M, Helfesrieder R, Rautmann A, et al. A new type of perinuclear anti-neutrophil cytoplasmic antibody (p-ANCA) in active ulcerative colitis but not in Crohn's disease. *Immunobiology* 1990; 181:406-13.



Más información en [www.siicsalud.com](http://www.siicsalud.com)  
bibliografía completa, especialidades médicas relacionadas  
con el artículo, otros trabajos del autor.



# Evaluación preoperatoria de los tumores cerebrales malignos mediante resonancia magnética con espectroscopia y difusión ponderada

## *Preoperative evaluation of solitary malignant brain tumors with MR spectroscopy and diffusion weighted imaging*

Gulhane Military Medical Academy, Ankara, Turquía



Nail Bulakbasi, Columnista Experto de SIIC  
Associate Professor of Radiology, Gulhane Military Medical Academy,  
Ankara, Turquía  
Página del autor: [www.siicsalud.com/dato/dat046/05d21000a.htm](http://www.siicsalud.com/dato/dat046/05d21000a.htm)

### Abstract

*One hundred eleven patients with solitary malignant brain tumors (55 low-, 31 high-grade gliomas, and 25 metastases) were prospectively evaluated. Gliomas classified as low- and high-grade by NAA/Cho, Cho/Cr, Lac/Cr and NADC<sub>r</sub> (p < 0.001). Higher degree of malignancy was associated with Cho/Cr (r = 0.648, p < 0.001), Lac/Cr (r = 0.583, p < 0.001), NAA/Cho (r = -0.657, p < 0.001) and NADC<sub>r</sub> (r = -0.473, p < 0.001). While NADC<sub>r</sub>, Lip/Cr (p < 0.001), NAA/Cho, Lac/Cr, NADC<sub>p</sub> and Cho/Cr (p < 0.05) could differentiate metastases from low-grade gliomas; NAA/Cho, Cho/Cr, Lip/Cr (p < 0.001), NAA/Cr, Lac/Cr and NADC<sub>p</sub> (p < 0.05) could differentiate them from high-grade gliomas. Except Lip/Cr ratio (p < 0.05), no parameter was useful to differentiate high grade gliomas from each other. Low-grade non-astrocytic gliomas had significantly higher Cho/Cr ratios than low-grade astrocytomas (p < 0.05). Furthermore pilocytic astrocytomas had significantly higher NAA/Cho and lesser NADC<sub>p</sub> than diffuse astrocytomas and low-grade non-astrocytic gliomas. Diffuse astrocytomas had also higher Lip/Cr than pilocytic astrocytomas, low-grade non-astrocytic gliomas and anaplastic astrocytomas. In the differentiation of tumor subgroups, highest Pearson correlation was found in Lip/Cr (r = 0.685, p < 0.001), NAA/Cho (r = -0.567, p < 0.001), NADC<sub>p</sub> (r = 0.522, p < 0.001), Lac/Cr (r = 0.437, p < 0.001) and Cho/Cr (r = 0.395, p < 0.001). MR spectroscopy and diffusion weighted images can support additional information to MR imaging in the differentiation and grading of malignant brain tumors.*

**Key words:** brain neoplasms, differential diagnosis, magnetic resonance imaging, MR spectroscopy, diffusion weighted imaging

Artículo completo en inglés: [www.siicsalud.com/dato/dat046/05d21000i.htm](http://www.siicsalud.com/dato/dat046/05d21000i.htm)

El diagnóstico de los tumores cerebrales malignos solitarios intraaxiales mediante resonancia magnética (RM) es siempre problemático porque todos los tumores muestran intensidad de señal elevada en las imágenes ponderadas en T2 con refuerzo variable del contraste de la neoplasia y edema vasogénico peritumoral leve a moderado. Aunque las imágenes de RM pueden caracterizar de mejor forma la localización y la extensión del tumor, ni el patrón de refuerzo ni los cambios en la señal T2 son diagnósticos de un tipo tumoral específico.<sup>1,2</sup> Además, el patrón de refuerzo del tumor no está relacionado con el grado tumoral porque dicho refuerzo se debe principalmente a la interrupción de la barrera hematoencefálica y no a la propia proliferación

### Resumen

Se evaluaron en forma prospectiva 111 pacientes con tumores cerebrales malignos y solitarios (55 gliomas de bajo grado, 31 de alto grado, y 25 metástasis). Los gliomas fueron clasificados como de bajo y alto grado según NAA/Cho, Cho/Cr, Lac/Cr y CDAN<sub>r</sub> (p < 0.001). Un grado mayor de malignidad se asoció con Cho/Cr (r = 0.648; p < 0.001); Lac/Cr (r = 0.583; p < 0.001); NAA/Cho (r = -0.657; p < 0.001); y CDAN<sub>r</sub> (r = -0.473; p < 0.001). Mientras que CDAN<sub>r</sub>, Lip/Cr (p < 0.001), NAA/Cho, Lac/Cr, CDAN<sub>p</sub> y Cho/Cr (p < 0.05) pudieron diferenciar las metástasis de los gliomas de bajo grado; NAA/Cho, Cho/Cr, Lip/Cr (p < 0.001), NAA/Cr, Lac/Cr y CDAN<sub>p</sub> (p < 0.05) pudieron diferenciarlas de los gliomas de alto grado. Excepto por la relación Lip/Cr (p < 0.05), ningún parámetro resultó de utilidad para diferenciar los gliomas de alto grado entre sí. Los gliomas no astrocíticos de bajo grado tuvieron relaciones Cho/Cr significativamente más elevadas que los astrocitomas de bajo grado (p < 0.05). Además, los astrocitomas pilocíticos tuvieron relaciones NAA/Cho significativamente más elevadas pero menores CDAN<sub>p</sub> que los astrocitomas difusos y los gliomas no astrocíticos de bajo grado. Los astrocitomas difusos también presentaron relaciones Lip/Cr más elevadas que los de tipo pilocítico, los gliomas no astrocíticos de bajo grado y los anaplásicos. En la diferenciación de los subgrupos tumorales, la correlación de Pearson más elevada se halló en la relación Lip/Cr (r = 0.685; p < 0.001), NAA/Cho (r = -0.567; p < 0.001), CDAN<sub>p</sub> (r = 0.522; p < 0.001), Lac/Cr (r = 0.437; p < 0.001) y Cho/Cr (r = 0.395; p < 0.001). La espectroscopia por resonancia magnética y las imágenes de difusión ponderada pueden aportar información adicional a las imágenes obtenidas mediante resonancia magnética para la diferenciación y estadificación de los tumores cerebrales malignos.

**Palabras clave:** neoplasias cerebrales, diagnóstico diferencial, resonancia magnética, espectroscopia por resonancia magnética, difusión ponderada.

vascular tumoral.<sup>3,4</sup> Por lo general es insuficiente para la diferenciación y la estadificación de los tumores cerebrales malignos, las cuales son imprescindibles para el planeamiento exacto del tratamiento, y la única posibilidad para mejorar el mal pronóstico.<sup>5,6</sup> La espectroscopia por RM y la RM de difusión ponderada (DP) han sido empleadas por mucho tiempo para el diagnóstico diferencial y para la estadificación tumoral.<sup>7-40</sup> En este estudio se analizó prospectivamente en 111 pacientes la eficacia diagnóstica de la espectroscopia por RM y RMDP para la diferenciación y la estadificación de los tumores cerebrales malignos solitarios con sospecha de neoplasia cerebral.

### Métodos

**Población de pacientes.** Ciento once pacientes con tumores cerebrales solitarios primarios y metastásicos, 69 de ellos de sexo masculino y 42 mujeres, con edades comprendidas entre 11 y 87 años (edad promedio: 47.8 años) fueron evaluados de forma prospectiva mediante RM, espectroscopia por RM y RMDP durante el período comprendido entre 2000 y 2004. Se evaluaron

Recepción: 4/1/2005 - Aprobación: 1/10/2005

**Participó en la investigación:** Inanc Guvenc, Gulhane Military Medical Academy, Department of Radiology, Ankara, Turquía.

**Enviar correspondencia a:** Nail Bulakbasi, M.D. Associate Professor of Radiology, Gulhane Military Medical Academy, Department of Radiology, Etlik, 06018 Ankara, Turquía.

24 personas sanas (15 hombres y 9 mujeres) de entre 21 y 62 años (edad promedio: 40.3 años) que conformaron el grupo control. El procedimiento diagnóstico se efectuó en todos los participantes, en una sesión única, de 1 a 10 días antes del procedimiento quirúrgico. Los diagnósticos radiológicos se confirmaron, en todos los casos, mediante anatomía patológica de la pieza de resección o de la biopsia según el número y localización de sus lesiones en partes vitales o significativas del cerebro. Los pacientes no recibieron tratamiento con esteroides antes de la evaluación por RM. En todos los casos se obtuvo el consentimiento informado para la realización de RM y para la revisión de sus historias clínicas y sus imágenes.

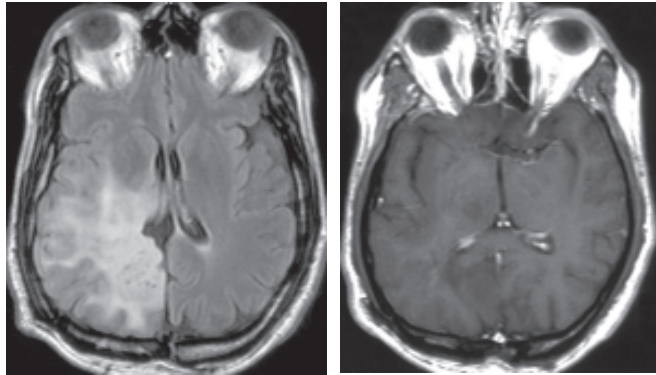
**Evaluación por RM.** En todos los participantes las imágenes se obtuvieron con equipos superconductores de 1.5 tesla (Magnetom Vision Plus, Siemens, Erlangen, Alemania, y The New Intera Nova, Philips Medical Systems, Best, Países Bajos) con bobina de cabeza en cuadratura estándar. Las imágenes axiales ponderadas en T1 con *spin-echo* (TR/TE 650/14 ms, una excitación), las ponderadas en T2 *spin-echo* (TR/TE 2 295/90 ms, dos excitaciones) y con secuencia FLAIR (recuperación de la inversión rápida de líquidos atenuada) (TR/TE/TI 9 000/2 500/110 ms, una excitación) fueron realizadas con cortes de 5 mm y con 1 mm de brecha de intersección, con un campo de visión de 220 x 220 mm y con una matriz de 256 x 256. Luego de la administración intravenosa de 0.2 mg/kg de gadodiamida (Omniscan, Amersham Health, Irlanda), se obtuvieron las imágenes T1 con refuerzo de contraste en tres planos ortogonales.

**Evaluación por espectroscopia por RM.** Se emplearon técnicas espectroscópicas simples (en 46 pacientes) o multivóxel (en 65) en función de cada caso, de acuerdo con el tamaño, localización y tipo de tumor. Los datos espectroscópicos provinieron principalmente de partes grasosas con metabolismo activo (áreas con realce por el contraste) de las lesiones, y se evitó la contaminación proveniente de la grasa del cuero cabelludo.

Se lograron el calce automático apropiado y la supresión del agua con el empleo de un ancho de línea de 4-8 Hz, un ancho espectral de 1 KHz y el *software* desarrollado por los fabricantes. Los datos espectroscópicos de vóxeles simples se obtuvieron a partir de volúmenes de 1.5 x 1.5 x 1.5 cm<sup>3</sup> a 2 x 2 x 3 cm<sup>3</sup> con el uso de secuencias espectroscópicas con puntos *spin-echo* dobles con 1 500/135 ms TR/TE, promedio 128-256, 1 024 puntos de datos y 4 000 Hz de ancho espectral. En el examen por multivóxeles, los datos espectrales se consiguieron con el empleo del método de selección del volumen ECHO con TE/TR de 136/2 000 ms, 1 024 filas, campo de visión de 225 x 225 mm, ancho de banda espectral de 1 050 Hz y 3 factores turbo.

El posprocesamiento de los datos espectroscópicos se aplicó de acuerdo con lo descrito con anterioridad, con inclusión del cambio de frecuencia, y correcciones basales lineales y de fase de acuerdo con la transformada de Fourier.<sup>7</sup> Las curvas de frecuencia fueron ajustadas a un modelo gaussiano de líneas con el empleo del *software* provisto por el fabricante para definir los valores máximos de N-acetil aspartato (NAA), de compuestos que contienen colina (Cho), y de creatina y fosfocreatina (Cr). Los picos metabólicos empleados en la diferenciación de los tipos tumorales fueron los siguientes: NAA 2.02 ppm; Cho 3.22 ppm; Cr 3.01 ppm; compuestos que contienen lípidos (Lip) entre 0.9 y 1.3 ppm, y lactato (Lac) 1.35 ppm (un doblete beta-metilo invertido). Los valores integrales máximos se normalizaron al pico de Cr interno. Se calcularon las relaciones metabólicas NAA/Cho, NAA/Cr, Cho/Cr, Lac/Cr y Lip/Cr. Debido a que en 46 pacientes se empleó una técnica espectroscópica con vóxeles simples, para el análisis estadístico sólo se emplearon los índices de la RM por espectroscopia obtenidas del núcleo tumoral.

**Evaluación de imágenes con DP.** Se obtuvieron imágenes de difusión ponderada con el empleo de secuencias SE axiales de cortes múltiples ecoplanares de un solo disparo mediante la utilización de los siguientes parámetros: TE 91 ms, TR más corto entre 4 200 y 4 300 ms, una excitación, ancho de banda de 1 833.3 Hz/pixel, factor ecoplanar 89, 22 cortes de 5 mm de espesor sin brecha de intersección, tamaño de matriz de 112 x



**Figura 1.** Hombre de 38 años con astrocitoma de bajo grado en la región occipitoparietal izquierda. a. La imagen con secuencia FLAIR muestra un tumor hiperintenso con edema leve. b. La imagen ponderada en T1 no muestra realce.

256, y campo de visión de 220 x 220 mm. Estas imágenes por difusión fueron adquiridas mediante el empleo de al menos tres valores b de 0, 500 y 1 000 s/m<sup>2</sup> aplicados en las direcciones de fase (P), medición (M) y selección de cortes (S). Se agregó calce automático y recuperación de la inversión espectral de saturación (*spectral saturation inversion recovery* [SPIR]) para eliminar el cambio entre la interfase acuosa y grasa. El tamaño del vóxel por medición en las direcciones M, P y S fue de 2.05 mm, 2.58 mm y 5 mm, respectivamente. El tamaño del vóxel reconstruido en las mismas direcciones fue de 0.90 mm, 0.90 mm y 5 mm, también en forma respectiva. El procesamiento posterior de las imágenes DP isotrópicas a partir de las tres direcciones principales diferentes se obtuvo con el empleo de la fórmula:

$$\text{imagen DP} = (|P| \cdot |M| \cdot |S|)^{1/3}$$

mediante programas de computación estándar.<sup>41</sup> El cálculo del coeficiente de difusión aparente (CDA) se basó en la fórmula:

$$S_{(b)} / S_{(b=0)} = \exp(\text{valor } -b \times \text{CDA})$$

donde  $S_{(b)}$  representa la intensidad de la señal con el gradiente de difusión;  $S_{(b=0)}$  es la intensidad de la señal sin el gradiente de difusión; el valor  $-b$  es el factor de atenuación en s/mm<sup>2</sup>, y CDA es el coeficiente de difusión aparente en mm<sup>2</sup>/s.<sup>41</sup> Los mapas CDA se calcularon sobre la base pixel por pixel.

**Posición de la región de interés.** Para la demostración exacta de la heterogeneidad tumoral se seleccionaron al menos cinco regiones uniformes de interés de entre 10 y 20 mm<sup>2</sup> de áreas diferentes del núcleo tumoral, de áreas peritumorales con señal elevada y áreas "espejo" con apariencia normal.<sup>9</sup> En todos los casos, las regiones tumorales y peritumorales fueron definidas de acuerdo con las características de las imágenes.<sup>7-9</sup> El valor CDA medio de cada región de interés se grabó automáticamente de los mapas CDA y se expresó como 10<sup>-3</sup> mm<sup>2</sup>/s. Luego del registro de los valores CDA de las áreas tumorales y peritumorales, los obtenidas de regiones en espejo con apariencia normal del tumor en el mismo paciente se grabaron como valores CDA de la sustancia blanca normal. Todos los valores CDA medidos fueron normalizados (CDAN) mediante la división de los valores CDA tumorales y peritumorales con las cifras CDA normales para obtener los valores CDAN del núcleo tumoral (CDAN<sub>t</sub>) y del área peritumoral (CDAN<sub>p</sub>) para la realización del análisis estadístico.

**Clasificación histológica.** Se registró la presencia de pleomorfismo, atipia, mitosis, necrosis, astrogliosis e infiltración macrofágica para cada uno de los pacientes. Con propósitos estadísticos, todos los tumores se clasificaron en: gliomas de bajo grado (grados I y II), alto grado (III y IV) y metástasis. Posteriormente se los subdividieron de acuerdo con el tipo y grado histológicos según la clasificación de la OMS del año 2000.<sup>42</sup>

**Análisis estadístico.** Los datos se analizaron con pruebas t de muestras independientes asumiendo varianzas desiguales o análisis de varianza (ANOVA) multivariado con mediciones repetidas y el procedimiento *post hoc* no direccional de Tamhane, también con adopción de varianzas no iguales cuando fue apropiado para corregir por el efecto de comparaciones múltiples entre los tipos tumorales, mediante la versión 11.0 del programa SPSS (SPSS para Windows: SPSS Inc., Chicago, IL, Estados

Unidos). Se probó la correlación entre los diferentes parámetros con la prueba de Pearson de dos colas. La diferencia media se consideró significativa a un nivel de  $p$  de 0.05.

## Resultados

**Hallazgos histopatológicos.** Cincuenta y cinco (49.55%) de los 111 tumores cerebrales malignos solitarios intraaxiales fueron clasificados como de bajo grado, 31 (27.93%) como gliomas de alto grado y 25 (22.52%) como metástasis. La distribución de los subgrupos tumorales se muestra en la tabla 1\*.

**Grados.** La estadística descriptiva de los valores medios de los parámetros de los diferentes grupos de tumores se muestra en la tabla 2\*. De acuerdo con lo que se puede observar en la tabla 3\*, los cocientes NAA/Cho, Cho/Cr y Lac/Cr, y los valores  $CDAN_T$  fueron significativamente efectivos para la estadificación de los tumores gliales primarios como de bajo grado (figura 1) y alto grado (figura 2\*) ( $p < 0.001$ ). El mayor grado de malignidad se asoció en forma lineal con cocientes Cho/Cr ( $r = 0.648$ ;  $p < 0.001$ ) y Lac/Cr ( $r = 0.583$ ;  $p < 0.001$ ) más elevados, y se asoció inversamente con cocientes NAA/Cho ( $r = -0.657$ ;  $p < 0.001$ ) y valores de  $CDAN_T$  ( $r = -0.473$ ;  $p < 0.001$ ) más elevados. No se detectaron valores de corte precisos para la determinación exacta del grado tumoral.

**Diferenciación.** Como se muestra en la tabla 3, en la diferenciación de las metástasis (figura 3\*) de los gliomas de bajo grado, el valor  $CDAN_T$  y la relación Lip/Cr fueron los parámetros más efectivos. Los cocientes NAA/Cho, Lac/Cr,  $CDAN_p$  y Cho/Cr resultaron menos efectivos que el valor  $CDAN_T$  y que Lip/Cr ( $p < 0.05$ ). A diferencia de los gliomas de bajo grado, la diferenciación de las metástasis de los gliomas de alto grado fue más problemática y más importante que la de los tumores de bajo grado. Los índices de la espectroscopia por RM, así como los cocientes NAA/Cho, Cho/Cr y Lip/Cr ( $p < 0.001$ ) tuvieron mayor efectividad que los NAA/Cr y Lac/Cr ( $p < 0.05$ ). Mientras que el cálculo de  $CDAN_T$  no fue tan efectivo en la diferenciación, las metástasis tienen valores de  $CDAN_p$  más elevados que los gliomas de alto grado ( $p < 0.05$ ).

Como se puede observar en las tablas 4\* y 5\*, tanto los parámetros de la espectroscopia como los de las imágenes DP resultaron menos efectivos en la diferenciación de subtipos tumorales que tuvieron el mismo grado glial. Además de la relación Lip/Cr ( $p < 0.05$ ), no se pudo detectar ningún parámetro para la diferenciación entre los gliomas de alto grado. Por otra parte, los gliomas no astrocitarios de bajo grado presentaron relaciones Cho/Cr más altas que los astrocitomas de bajo grado ( $p < 0.05$ ). Los de tipo pilocítico tuvieron cifras de NAA/Cho significativamente más elevadas y menores valores de Cho/Cr y de  $CDAN_p$  que los astrocitomas difusos. En los astrocitomas pilocíticos también se evidenciaron relaciones de NAA/Cho significativamente más altas y valores de  $CDAN_p$  más bajos que en los astrocitomas difusos. Estos últimos presentaron una relación Lip/Cr más alta que los astrocitomas pilocíticos, los gliomas no astrocitarios de bajo grado y los anaplásicos. A no ser por estos datos, no se detectó significación para efectuar una diferenciación adicional. En la diferenciación de los subgrupos tumorales se encontró la correlación de Pearson más elevada entre el tipo de tumor y la relación Lip/Cr ( $r = 0.685$ ;  $p < 0.001$ ), seguida de NAA/Cho ( $r = 0.567$ ;  $p < 0.001$ ),  $CDAN_p$  ( $r = 0.522$ ;  $p < 0.001$ ), Lac/Cr ( $r = 0.437$ ;  $p < 0.001$ ) y Cho/Cr ( $r = 0.395$ ;  $p < 0.001$ ), en orden decreciente.

## Discusión

La causa más frecuente de discrepancia entre los diagnósticos radiológicos e histopatológicos es la realización de la biopsia en sitios inapropiados. Por esta razón, el mapeo tumoral que muestra heterogeneidad es la parte más importante del diagnóstico preoperatorio del tumor, tanto para la estadificación exacta como para la diferenciación. Aunque la espectroscopia por RM presenta baja resolución espacial, la heterogeneidad del tumor puede ser demostrada con claridad ya sea con el empleo de técnicas espectroscópicas por RM multivóxel, las cuales permiten una resolución espacial suficiente en mapas metabólicos, o mediante las imágenes DP. En especial, NAA, Cho y los mapas CDA son muy útiles para detectar la parte más maligna del tumor, lo cual es crucial para la determinación exacta del grado.

Las RM convencionales pueden detectar con facilidad los tumores y sus complicaciones, pero carecen de la posibilidad de realizar diagnósticos diferenciales exactos y estadificación tumoral. La RM por espectroscopia nos puede brindar información metabólica sobre la naturaleza del tumor, lo que refleja la integridad y la función del tejido neuronal, así como la destrucción y necrosis de la arquitectura tisular.<sup>7,8,10,11,15,16</sup> Mientras que el descenso de los valores NAA/Cho y NAA/Cr representa pérdida de la integridad y de la función de las neuronas, el incremento de los cocientes Cho/Cr refleja el incremento del recambio de las membranas y la liberación de Cho no unidos provocada por la destrucción de las neuronas durante los procesos malignos, los cuales están asociados de manera lineal con mayor grado tumoral.<sup>10,11,15,16</sup> Como se informó previamente, el incremento de las relaciones Lac/Cr y Lip/Cr presenta una buena correlación lineal con el grado de malignidad.<sup>7,8,10,11,15,16,25-28</sup> La presencia de lactato es el indicador de la falta de función de la respiración oxidativa normal y del incremento de la glucólisis anaeróbica,<sup>23</sup> y está representada como pérdida de tejido neuronal normal y necrosis en las RM.<sup>7,11</sup> La relación Lip/Cr es el único parámetro de diferenciación de las metástasis de otros tumores malignos primarios.<sup>7</sup> Como se informó previamente,<sup>7,8,14-16</sup> el incremento en los niveles de lípidos es el indicador de glucólisis anaeróbica y es, por lo general, considerable en los gliomas de alto grado y en las metástasis. Se correlaciona bien con la extensión de la necrosis celular, pero su ausencia no las descarta.<sup>27</sup> La señal promedio en el espectro TE-largo es mayor en las metástasis que en el glioblastoma multiforme, lo que indica posiblemente una diferencia en el tiempo de relajación en T2.<sup>28</sup>

Aunque estos parámetros son bastante efectivos para la diferenciación entre gliomas de alto y bajo grado, aportan muy poca información para la diferenciación adicional. A excepción de la relación Lip/Cr, no existe un parámetro estadísticamente significativo para diferenciar los gliomas de alto grado entre sí. Aunque los gliomas de grado IV tienen mayor proliferación vascular, mitosis y necrosis que los de grado III, las necrosis macroscópicas y microscópicas más elevadas provocan una dilución relativa de las concentraciones de los metabolitos y un descenso de los valores  $CDAN_T$  debido a una reducción en la densidad celular.<sup>7-9,15,16,26</sup> Esta declinación natural de los parámetros estadísticos poco claros de los gliomas de alto grado no nos permitió la estadificación y la diferenciación adicionales entre los subgrupos tumorales de estos gliomas. Por otro lado, es posible diferenciar los gliomas de bajo grado entre sí. En especial, los astrocitomas pilocíticos tienen relaciones Cho/Cr y valores  $CDAN_p$  menores que los que se encuentran en los astrocitomas difusos y en los gliomas no astrocitarios de bajo grado. Las cifras menores en los cocientes Cho/Cr reflejan que los astrocitomas pilocíticos tienen un recambio celular menor que los gliomas de grado II. Los valores significativamente más bajos de  $CDAN_p$  de los astrocitomas pilocíticos son resultado de la naturaleza circunscrita de estos tumores, a diferencia de la característica infiltrativa de otros gliomas de grado II.<sup>42</sup>

El cálculo de  $CDAN_T$  es también efectivo para la estadificación de los gliomas. Los de bajo grado presentan cifras de este parámetro significativamente más altas que los de alto grado debido a que la malignidad de los tumores cerebrales y su actividad proliferativa y migratoria dependen también de la capacidad de los tumores para crear espacio para las células que migran al destruir el tejido circundante.<sup>32</sup> El movimiento microscópico molecular del agua puede cambiar en el tejido tumoral debido a alteraciones estructurales –las cuales son resultado de la destrucción de la arquitectura neuronal–, al incremento en la celularidad del tumor –el cual provoca la disminución del espacio intersticial–, y al edema vasogénico – que causa el aumento del compartimento extracelular y cancela o anula el incremento en la celularidad.<sup>29-34</sup> Los principales hallazgos histológicos de los gliomas de bajo grado son el polimorfismo celular moderado con figuras mitóticas o proliferación vascular endotelial escasa o ausente.<sup>42</sup> Estos tumores moderadamente celulares con conexiones destruidas o laxas han ensanchado el espacio extracelular, lo que lleva al incremento de la difusión de los protones del agua con cifras más elevadas de CDA.<sup>9</sup> En los gliomas de alto grado, muy anaplásicos y celulares con un polimorfismo prominente, aunque el espacio

celular tiene más ensanchamiento, la difusión aparente de las moléculas de agua en el espacio extracelular está estrictamente restringida por la densidad de las células tumorales y sus productos de destrucción.<sup>9,32</sup> El aumento de la tortuosidad debido al incremento del contenido de moléculas en el espacio extracelular puede enlentecer el CDA sin cambios en el volumen de dicho espacio debido al aumento de las barreras de difusión en el ambiente tumoral.<sup>32</sup> Los valores  $CDAN_T$  de los gliomas de alto grado y de las metástasis son similares debido a la naturaleza sumamente destructiva de ambos tumores y son significativamente más elevados que los de las neoplasias cerebrales de bajo grado. A diferencia de los valores  $CDAN_T$ , los de  $CDAN_p$  no resultan de utilidad en la determinación del grado debido a que ambos tipos de gliomas (de bajo y alto grado) tienen infiltración peritumoral y edema vasogénico que provoca un incremento en estos últimos valores; si bien los gliomas de alto grado presentaron cifras más altas que los de bajo grado, la diferencia no es significativa. Por otra parte, las metástasis tienen valores de  $CDAN_p$  mayores que ambos grados de gliomas.

La RM es la modalidad de elección para el diagnóstico de los tumores cerebrales. Las técnicas de RM adicionales como la

espectroscopia y las imágenes con DP pueden mejorar su eficacia diagnóstica, en la determinación del grado o en la diferenciación de estos tumores. Estas son técnicas prácticas, que están disponibles comercialmente, no consumen demasiado tiempo y aportan información valiosa en todos los sistemas T 1.5 y pueden llevarse a cabo con simplicidad en la práctica diaria. Aunque son bastante útiles para la estadificación y la diferenciación, son siempre interpretadas con la RM y entre ellas para la obtención de resultados óptimos.

Los autores no manifiestan "conflictos de interés".

\* El artículo completo, con la totalidad de sus figuras y tablas, puede consultarse de manera libre y gratuita en [www.siicsalud.com/saludiciencia/cas/ss/71876.htm](http://www.siicsalud.com/saludiciencia/cas/ss/71876.htm), versión traducida al castellano, y en [www.siicsalud.com/saludiciencia/ing/ss/71876.htm](http://www.siicsalud.com/saludiciencia/ing/ss/71876.htm), versión original en inglés.



Más información en [www.siicsalud.com](http://www.siicsalud.com) bibliografía completa, especialidades médicas relacionadas con el artículo, otros trabajos del autor.

## Epidemiología del carcinoma broncogénico en España en los comienzos del siglo XXI

### *Epidemiology of bronchogenic carcinoma in the early XXI century in Spain*

Sección de Neumología, Hospital Nuestra Señora de Sonsoles, Avila, España



Artículo breve escrito por el autor para la edición en papel. El artículo amplio se publica en SIIC En Internet: [www.siicsalud.com/des/des048/06606009a.htm](http://www.siicsalud.com/des/des048/06606009a.htm)



Jesús R. Hernández Hernández, Columnista Experto de SIIC  
Médico Adjunto, Especialista en Neumología, Sección de Neumología,  
Hospital Nuestra Señora de Sonsoles, Avila, España  
Página del autor: [www.siicsalud.com/dato/dat048/06606009a.htm](http://www.siicsalud.com/dato/dat048/06606009a.htm)

#### Abstract

*In the early 1990s the Spanish lung cancer incidence and mortality rates were clearly lower than European rates. But recently, in 2002, the incidence and mortality rates were 55.8 and 49.2 cases/100 000 respectively in men (similar to the mean of Southern European countries) and 5.4 and 4.7 cases/100 000 in women (very low rates although growing). This tumor is the most frequent in men and responsible of the highest mortality (15 995 deaths in 2002, 26.2% of all tumor deaths). 2 119 women also died (5.8% of tumor derived deaths). The men from Extremadura, Asturias and Cantabria, and the women from País Vasco, Castilla-León and Navarra showed the highest mortality rates among Spanish communities. Absolute survival in five years time is around 8% based on clinical and epidemiological Spanish studies and the age-adjusted relative survival is 12.4% in men and 12.8% in women based in the Eurocare-3 study.*

Key words: bronchogenic carcinoma, lung cancer, epidemiology, trends, survival

Hasta hace poco más de 10 años las tasas de incidencia del carcinoma broncogénico se encontraban en España claramente

Recepción: 10/2/2006 - Aprobación: 7/3/2006

Enviar correspondencia a: Jesús R. Hernández Hernández, Sección de Neumología, Hospital Nuestra Señora de Sonsoles, 05004 Avila, España.

#### Resumen

A pesar de que a principios de los '90 las tasas ajustadas de incidencia y mortalidad del carcinoma broncogénico se encontraban en España claramente por debajo de las correspondientes a los países de su entorno europeo, en el año 2002 llegaron a 55.8 y 49.2 casos por 100 000, respectivamente, en hombres, similares ya a la media de los países del sur de Europa. En las mujeres alcanzaron 5.4 y 4.7 por 100 000, valores muy bajos en el contexto continental pero que se encuentran en continuo crecimiento actualmente. El carcinoma broncogénico es el tumor diagnosticado con mayor frecuencia en los hombres españoles y el que ocasiona mayor mortalidad (15 995 fallecimientos en 2002; 26.2% de todas las muertes por tumores). Fue también causa de muerte en 2 119 mujeres (5.8% de las causadas por tumores). Por comunidades autónomas, las tasas brutas de mortalidad más altas las presentan los hombres extremeños, asturianos y cántabros, junto con las mujeres del País Vasco, Castilla-León y Navarra. Según estudios clínico-epidemiológicos españoles, la supervivencia absoluta a los 5 años se halla próxima al 8%, pero la supervivencia relativa (ajustada por edad según otras causas de muerte en una población similar) alcanza el 12.4% en hombres y el 12.8% en mujeres, de acuerdo con los resultados del estudio Eurocare-3.

Palabras clave: carcinoma broncogénico, cáncer de pulmón, epidemiología, supervivencia

por debajo del promedio europeo, tanto en hombres como en mujeres. Actualmente, sin embargo, a partir de los datos referidos a 2002, los hombres españoles presentan, como veremos, tasas de incidencia y mortalidad muy cercanas a las de otros países del sur de Europa, y entre las mujeres, aunque se mantienen tasas bajas, se ha iniciado un ascenso preocupante. Conviene, por tanto, poner al día los datos epidemiológicos españoles.

Hoy esta enfermedad constituye un importante problema sanitario aunque, por el momento, sólo en el colectivo masculino: de acuerdo con los datos presentados en Cataluña durante el período 1998-2001, la probabilidad de contraer un carcinoma broncogénico y fallecer por su causa era de 8.8% y 7.7%, respectivamente,<sup>1</sup> las cifras más altas entre todos los tumores. Además de informarnos sobre la magnitud del problema, los datos epidemiológicos también suponen una referencia fundamental para adecuar los recursos diagnósticos y terapéuticos a la realidad presente y anticiparnos a las necesidades futuras.

### **Incidencia y mortalidad del carcinoma broncogénico en España**

Disponemos de datos a nivel mundial referidos al año 2002, proporcionados por la *Internacional Agency for Research on Cancer* (IARC), organismo perteneciente a la Organización Mundial de la Salud, que se hallan en su base de datos, denominada Globocan.<sup>2</sup> El número total de casos estimados de carcinoma broncogénico fue 1 352 132, de los que 965 241 correspondieron a hombres, y 386 891, a mujeres. De hecho, se considera que el carcinoma broncogénico es, actualmente, el tumor diagnosticado con mayor frecuencia en el mundo.<sup>3</sup> En el sexo masculino, las más altas tasas –nos referiremos en adelante a las ajustadas por edad en la población mundial estándar– se hallan en los países de Europa central y del Este, con 65.7 y 59.7 casos por 100 000, como tasas de incidencia y mortalidad respectivamente (figura 1-A\*). Entre las mujeres, las tasas más altas, con diferencia, se encontraron en Norteamérica, que presentó valores de incidencia de 35.6 casos por 100 000, siendo las de mortalidad de 26.7 casos por 100 000 (figura 1-B\*). Como podemos apreciar en las figuras 1-A y 1-B, las tasas de incidencia y mortalidad de los países del Caribe, Centroamérica y sur de América se hallan, afortunadamente, muy por debajo de las encontradas en Asia, Norteamérica y Europa.

En Europa, la estimación de cánceres en ambos sexos para 2004 fue de 2 886 800 casos, de los cuales 381 500 correspondían al de pulmón (13.2%), seguidos de cerca por los tumores de colon y recto (376 400 casos, 13%) y los de mama (370 100, 12.8%).<sup>4</sup> Dado el mal pronóstico que, como veremos, conlleva la neoplasia pulmonar, sus cifras de mortalidad son sólo ligeramente inferiores a las de incidencia, y también las más elevadas entre todas las derivadas de la patología tumoral. En Europa, en 2004, fallecieron por carcinoma broncogénico 341 800 personas, lo que supone un 20% de todas las muertes por cáncer.<sup>4</sup> En el mismo contexto continental, las tasas españolas de incidencia y mortalidad por carcinoma broncogénico de 2002 en los hombres (55.8 y 49.2 casos por 100 000, respectivamente) se hallaban muy próximas a las medias del grupo de los países del sur (incidencia: 56.9, mortalidad: 49.1 por 100 000). Dichas tasas españolas son inferiores a las de los países del centro y este de Europa, pero mayores que las presentadas en los países del norte y oeste, cuyos hombres redujeron el consumo de tabaco varias décadas antes que los españoles<sup>2</sup> (figura 1-A).

En el mismo año, las tasas de incidencia y mortalidad de las mujeres españolas se encontraban aún entre las más bajas de Europa (5.4 y 4.7 casos por 100 000, respectivamente), claramente por debajo de la media del sur de Europa (incidencia: 9.2, mortalidad: 7.5 casos por 100 000) (figura 1-B). Al contrario de lo observado en varones, son precisamente las mujeres de los países del norte de Europa (Dinamarca, Islandia, Reino Unido, etc.) las que presentan las tasas continentales más elevadas, en concordancia con la magnitud de la prevalencia de tabaquismo femenino observado hacia los años '50 del pasado siglo en algunos de esos lugares.<sup>5</sup>

Según la información presentada por el Instituto Nacional de Estadística (INE), el carcinoma broncogénico fue, en 2002, tras la cardiopatía isquémica (22 281 fallecimientos), la segunda causa de muerte en hombres españoles. Alcanzó los 15 995 pacientes fallecidos, que constituyen la cifra más alta de muerte por tumores: 26.2% del total.<sup>6</sup> En el mismo año perdieron la vida por carcinoma broncogénico 2 119 mujeres,

el 5.8% de todos los cánceres en este colectivo. La cifra absoluta está muy lejos de los 21 018 fallecimientos por accidente cerebrovascular, y de los 5 772 correspondientes al tumor de mama.

La información sobre incidencia la obtuvimos de la base de datos Globocan. Ya que no disponemos de registros de tumores en el conjunto del territorio nacional, los datos totales del país se obtuvieron extrapolando los enviados a la IARC por 10 registros locales o regionales de tumores, que cubren menos del 30% de la población española. El cáncer para el cual se estimaron las mayores cifras globales de incidencia (hombres y mujeres) es el de colon, con 21 964 casos (12 418 hombres y 9 546 mujeres), seguido del de pulmón con 20 021 (17 983 hombres y 2 038 mujeres).<sup>2</sup>

Los certificados oficiales de defunción constituyen una fuente de información fiable sobre mortalidad por cáncer. Tienen la ventaja de que se obtienen de manera uniforme en todas las zonas del país, por lo que resultan muy útiles para conocer y comparar la magnitud que alcanza el carcinoma broncogénico en las distintas comunidades y provincias.

Hemos obtenido las tasas crudas, o brutas, de mortalidad con los casos de fallecimientos por carcinoma broncogénico en 2002 en relación con la población recogida en el censo definitivo de 2001. Se puede apreciar que en España son los hombres extremeños, asturianos y cántabros los que presentan mayor número de muertes por cada 100 000, debidas al carcinoma broncogénico, y los residentes en Canarias, Ceuta/Melilla y Madrid los que muestran menores tasas (tabla 1\*). La media nacional alcanzaba en 2002 los 79.92 casos por 100 000 hombres. Esta distribución es muy similar a la presentada para el año 2000 en el informe "La situación del cáncer en España".<sup>7</sup>

Las tasas brutas de mortalidad en las mujeres, referidas también a 2002, se hallan más agrupadas en torno de la media de 10.17 casos por 100 000. Las más altas se encontraron en el País Vasco, Castilla-León y Navarra, las inferiores correspondieron a Ceuta/Melilla, Rioja y Andalucía (tabla 1). En la tabla 2\* presentamos las tasas brutas oficiales de mortalidad a nivel provincial referidas al año 2000.<sup>7</sup> De acuerdo con los datos regionales que presentamos, son los hombres de Badajoz, Asturias y Cáceres los que presentan las tasas más altas. En el otro extremo se hallan las tasas de los residentes en Albacete, Las Palmas y Almería.

Las diferencias en el hábito tabáquico en las décadas previas,<sup>8</sup> y en menor medida la exposición a los cancerígenos del medio laboral que hayan tenido lugar en esas zonas, muy probablemente sean las responsables fundamentales de las diferencias observadas en las tasas de mortalidad por este tumor. En el mismo año, las mujeres con tasas más altas se encontraban en Santa Cruz de Tenerife, Salamanca y Alava, y las más bajas en Ceuta, Teruel y Albacete. En este colectivo, además del historial de tabaquismo activo, hemos de considerar la exposición a humo de tabaco ambiental (laboral o en el hogar), y quizá la exposición al gas radón que se observa en algunos domicilios, como principales factores de riesgo para contraer la enfermedad.<sup>9,10</sup>

Otra perspectiva interesante para conocer datos locales o regionales relativos al carcinoma broncogénico la proporcionarían los estudios de incidencia, prospectivos en su mayoría, realizados por neumólogos y cirujanos torácicos en sus áreas de salud. Como vemos en la tabla 3\*, las zonas analizadas son, en distintos períodos de tiempo, el norte de la provincia de Castellón,<sup>11,12</sup> La Coruña,<sup>13</sup> Castilla y León,<sup>14</sup> Extremadura,<sup>15</sup> Asturias<sup>16</sup> y Avila.<sup>17</sup>

En estos lugares, con excepción de Asturias, no existen registros de tumores que aporten datos alternativos de incidencia. Destacan también las altas cifras de incidencia encontradas en los hombres extremeños, y se confirman las tasas claramente bajas entre las mujeres, a excepción de las abulenses (14.96 por 100 000). Este último dato, sin embargo, debe ser tomado con cautela, ya que se basa únicamente en 13 pacientes, y pequeñas variaciones darían lugar a modificaciones sustanciales de dichas tasas.<sup>17</sup> Tenemos previsto realizar un nuevo estudio de incidencia en Avila en 2007.

## Tendencias observadas en España

Recordemos que el consumo de tabaco es la causa del 60% al 90% de los carcinomas broncogénicos, y que la curva de incidencia o mortalidad por este tumor suele ser paralela a la curva que representa la evolución del hábito de fumar en la población, con un retraso aproximado de 20 a 30 años.<sup>18</sup> En España se produjo un incremento progresivo del tabaquismo en los varones hasta alcanzar una prevalencia máxima, próxima al 60%, alrededor de 1975, tras lo cual se estabilizó durante una década y posteriormente comenzó a disminuir.<sup>19</sup> Entre las mujeres el ascenso se produjo alrededor de 1970,<sup>5,19</sup> progresando hasta alcanzar una prevalencia máxima en torno del 27%, claramente inferior a la de los varones, en los primeros años de la presente década. Según los datos obtenidos en la última Encuesta Nacional de Salud realizada en 2003, todavía eran fumadores habituales 37.56% de los hombres y 24.7% de las mujeres.<sup>20</sup>

Dado que en el carcinoma broncogénico, como se comentó, las tasas de mortalidad se hallan muy próximas a las de incidencia, y que aquéllas se encuentran disponibles en España desde los años '50 del siglo pasado, resultan especialmente útiles para analizar la evolución de la enfermedad.<sup>21</sup> Entre los hombres españoles, como entre otros de su entorno mediterráneo, se produjo un ascenso claro de las tasas de mortalidad hasta las proximidades de 1990, fecha a partir de la cual se aprecia una modificación de la tendencia en el conjunto de país.<sup>2,7,22,23</sup> De hecho, el porcentaje de cambio anual de mortalidad entre 1991 y 2000 ha sido solamente de 0.13 (índice de confianza (IC): -0.05 a 0.31).<sup>7</sup>

Se comprobó que en algunas comunidades –País Vasco o Andalucía, por ejemplo– está disminuyendo, pero en otros lugares como Aragón, Castilla y León, Murcia, Navarra, La Rioja, Avila, norte de Castellón, etc.<sup>7,12,17,24, 25</sup> continúa en aumento.

Siguiendo, lógicamente, la tendencia observada con las tasas, las cifras absolutas de fallecimientos por carcinoma broncogénico en hombres, disponibles en el Instituto Nacional de Estadística, crecieron de manera clara hasta 1995, pero a partir de entonces el incremento ha sido menor, quedando en las proximidades de los 16 000 casos (figura 2\*).

La reducción del consumo de tabaco, que comenzó a producirse hace ya dos décadas entre los varones, y el descenso de las tasas de mortalidad en los españoles más jóvenes (entre 30 y 34 años) a partir de 1988,<sup>26</sup> explican esta mejoría global de la tendencia observada en relación con el carcinoma broncogénico.<sup>27</sup> Tengamos en cuenta que la evolución de las tasas observadas en una población joven (menores de 54 años) anticipa las tendencias que seguirá la enfermedad 10 a 15 años más tarde.<sup>22</sup>

Aunque no sabemos a ciencia cierta la repercusión que puede tener en la evolución del carcinoma broncogénico el incremento reciente de la población inmigrante, esperamos que en los próximos años se produzca una reducción de los casos entre hombres más general y manifiesta de lo apreciado hasta ahora. Hace ya 20 años que se inició el descenso de consumo de tabaco entre los hombres españoles, un tiempo similar al que necesitaron otros, residentes en Inglaterra o Dinamarca, para poder observar una disminución en las tasas de incidencia del carcinoma broncogénico.<sup>25</sup>

La mortalidad por carcinoma broncogénico en las mujeres españolas ha permanecido estable, en tasas muy bajas, hasta los primeros años de la década de los '90<sup>7,21</sup> (figura 2). Pero a partir de aquí se aprecia un incremento progresivo de las tasas que, cuantificado como porcentaje de cambio anual de mortalidad, alcanza 1.75% (IC: 1.2-2.31) entre 1991 y 2000.<sup>7</sup> Estudios recientes de incidencia y mortalidad realizados en Navarra,<sup>25</sup> Tarragona,<sup>28</sup> Cataluña,<sup>29</sup> Andalucía<sup>24</sup> y Avila<sup>17</sup> confirman dicha tendencia.

Por otra parte, ya desde 1984 se había observado en el conjunto de España un incremento de las tasas específicas en los grupos de edad más jóvenes,<sup>27</sup> que van desde 3.9% anual (IC: 1.6-6.1) entre 45 y 49 años y 7.9% (IC: 3.6-12.1) en el grupo de 35 a 39 años.<sup>26</sup> Las cifras absolutas de fallecimientos por carcinoma broncogénico en mujeres españolas se mantuvieron también estables en torno de los 1 250 casos anuales

hasta 1990 (figura 2). Pero a partir de esta fecha el ascenso ha sido progresivo, hasta llegar a alcanzar los 2 119 en 2002.<sup>6</sup>

## Supervivencia de los enfermos diagnosticados de carcinoma broncogénico

Con seguimientos más o menos prolongados, en varios estudios clínico-epidemiológicos españoles se informaron medianas de entre 7 y 9 meses,<sup>13,16</sup> más dilatadas en los enfermos intervenidos quirúrgicamente (37.6 meses) que en aquellos no intervenidos (5.2 meses).<sup>13</sup> Estos trabajos, que incluyen pacientes no seleccionados, muestran supervivencias que oscilan entre el 7.2% y el 7.9% a los 5 años.<sup>12,30</sup> Agrupados los tumores no microcíticos, sus cifras de supervivencia a 5 años alcanzan el 9.4%, frente al 2.8% que se encuentra en los tumores de células pequeñas.<sup>30</sup>

Disponemos además de información interesante sobre la supervivencia de pacientes con cáncer, procedente de la base de datos "Eurocare", un proyecto cooperativo entre los registros de cáncer europeos que comenzó en 1990 y que tiene como objetivo fundamental estimar y comparar los datos de supervivencia continentales. Se publicaron resultados previos, pero la información más reciente vio la luz en 2003 (estudio Eurocare-3) y hace referencia a los pacientes diagnosticados entre 1990 y 1994.<sup>31</sup>

Ante la dificultad para conocer si el fallecimiento de un enfermo está directa o indirectamente relacionado con el tumor, los investigadores de Eurocare decidieron centrarse de manera especial en los datos de supervivencia relativa. Esta se obtiene dividiendo la supervivencia observada entre la supervivencia esperada, teniendo en cuenta la mortalidad general de la población con características semejantes a las de los enfermos diagnosticados de cáncer. Nos encontramos así ante un indicador ajustado por otras posibles causas de muerte que permite comparar datos entre distintos lugares o períodos de tiempo sin que exista interferencia debida a la mortalidad no relacionada con el tumor.<sup>7</sup>

En España, la información disponible procede de los registros que en conjunto cubren aproximadamente un 15% de la población, en lo referente al carcinoma broncogénico, del cual se diagnosticaron 8 789 casos en hombres y 773 en mujeres.<sup>32</sup> En los hombres, la supervivencia relativa a los 5 años, ajustada por edad, fue del 12.4% (IC: 11.6-13.2), y en las mujeres alcanzó el 12.8% (IC: 10.4-15.8).<sup>32</sup> Estos valores se encuentran entre los más altos de Europa, donde la media fue de 9.7% en hombres y 9.6% en las mujeres. Únicamente Austria y Francia, en hombres, y estos países junto a Suiza, en mujeres, presentaron mejores cifras de supervivencia.<sup>32</sup>

El autor no manifiesta "conflictos de interés".

\* El artículo completo, con la totalidad de sus figuras y tablas, puede consultarse de manera libre y gratuita en [www.siicsalud.com/saludiciencia/cas/ss/79745.htm](http://www.siicsalud.com/saludiciencia/cas/ss/79745.htm)

## Bibliografía

- González JR, Moreno V, Fernández E y col. Probabilidad de desarrollar y morir por cáncer en Cataluña en el periodo 1998-2001. *Med Clin (Barc)* 2005; 124:411-4.
- International Agency for Research on Cancer. Cancer databases. Globocan. Lyon, 2005. Disponible en: URL: <http://www.iarc.fr>.
- Tyczynski JE, Bray F, Parkin DM. Lung cancer in Europe in 2000: epidemiology, prevention and early detection. *Lancet Oncol* 2003; 4:45-55.
- Boyle P, Ferlay J. Cancer incidence and mortality in Europe, 2004. *Ann Oncol* 2005; 16:481-8.
- Shafey O, Fernández E, Thun M, Schiaffino A, Dolwick S, Cokkinides V. Cigarette advertising and female smoking prevalence in Spain, 1982-1997. *Cancer* 2004; 100:1744-9.



Más información en [www.siicsalud.com](http://www.siicsalud.com)  
bibliografía completa, especialidades médicas relacionadas  
con el artículo, otros trabajos del autor.

# Papel de algunos factores hormonales del huésped en la colonización vaginal por *Escherichia coli*

## *Hormonal factors associated with Escherichia coli vaginal colonization*

Departamento de Medicina Familiar, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México, México DF, México



Alberto González Pedraza Avilés, Columnista Experto de SIIC  
Profesor e investigador, Departamento de Medicina Familiar, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México, México DF, México  
Página del autor: [www.siicsalud.com/dato/dat048/06508001a.htm](http://www.siicsalud.com/dato/dat048/06508001a.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/des048/06508001.htm](http://www.siicsalud.com/des/des048/06508001.htm)

### Abstract

**Aims:** To study the risk factors associated with *Escherichia coli* vaginal colonization in two population groups that attended primary health care centers. **Study groups and methods:** One thousand thirty women with active sexual life and vaginitis diagnosis were studied. The study population was divided in two groups. Group 1, included 480 patients from José Castro Villagrana health center (SS) and group 2, included 550 patients from Ignacio Chávez family health center (ISSSTE) from México City. Vaginal specimen was taken from all patients. Statistical analysis was made using Fisher's exact test or chi-square to analyze the frequency, with a significance level of 95%. For the association of variables we used the reason of cross-tabulations with confidence intervals of 95%. **Results:** In both groups menopause, hysterectomy, age and menstrual cycle were associated with *Escherichia coli* colonization. There was no association with use of vaginal tampons, application of douches and sexual behavior. **Conclusions:** Vaginal colonization with *E. coli* was associated with hormonal factors. Sexual behavior did not implicate a higher risk of colonization. Probably pregnancy could be a protective factor against the colonization of this bacterium.

**Key words:** risk factors, vaginal colonization, *Escherichia coli*, sexual behavior

*Escherichia coli* se asocia con enfermedades neonatales graves como sepsis, meningitis y enterocolitis necrotizante;<sup>1,2</sup> de hecho, junto con *Streptococcus* grupo B son las bacterias más frecuentemente aisladas de recién nacidos con sepsis o meningitis.<sup>3,4</sup> Presumiblemente, los neonatos se exponen a la bacteria durante el paso a través del canal de parto, o durante el embarazo si ésta invade el fluido amniótico o las membranas. También se la acepta como un colonizador capaz de causar cuadros a nivel vaginal, aceptándose además esta etapa como un paso intermedio para las infecciones de vías urinarias, ya que es la causa número uno de dichas infecciones en todas las edades.<sup>4,5</sup>

El ecosistema vaginal normal es reconocido como un importante mecanismo de defensa del huésped contra estas infecciones, ya sea por la producción de ácido láctico por los lactobacilos presentes, por la producción de bacteriocinas y/o de peróxido de hidrógeno, o simplemente por la exclusión competitiva de los

### Resumen

**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 chi 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 hysterectomía, 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.

**Palabras clave:** factores de riesgo, colonización vaginal, *Escherichia coli*, conducta sexual

microorganismos.<sup>6</sup> Sin embargo, también se reconoce una serie de factores propios del huésped que pueden alterar el citado ecosistema, como el embarazo, la menopausia, los cambios naturales del ciclo menstrual, los relacionados con la conducta sexual, la aplicación o uso de duchas vaginales o tampones y otros.<sup>7,8</sup>

Es claro que mientras más se conozca sobre los factores del huésped que condicionan la aparición de estas infecciones y se incida en ellos, su frecuencia y complicaciones tenderán a disminuir. Por lo anterior, el objetivo de este trabajo fue 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.

### Material y métodos

**Poblaciones de estudio.** Se estudiaron en total 1 030 mujeres divididas en dos grupos. El primer grupo de estudio estuvo formado por 480 pacientes con vida sexual activa y edades de 15 a 65 años (media = 34.26), que acudieron al laboratorio del Centro de Salud Comunitario "Dr. José Castro Villagrana" de la Secretaría de Salubridad y Asistencia (SSA) en Talpan, México DF, con diagnóstico de vaginitis realizado por el médico familiar. Dicho centro brinda asistencia médica a personas que carecen de seguridad social con un escaso acceso a los servicios de salud. Para fines prácticos de aquí en adelante nos referiremos a este grupo como el grupo 1 de estudio. El segundo grupo estuvo formado por 550 pacientes con vida sexual activa y

Recepción: 20/12/2005 - Aprobación: 30/12/2005

**Participaron en la investigación:** R. Dávila Mendoza y M. Catalina Ortiz Zaragoza, Químicas bacteriológicas y parasitólogas, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México, México DF, México. **Enviar correspondencia a:** A. González Pedraza Avilés, Departamento de Medicina Familiar, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México 04510 Delegación Coyoacán, México.

**Patrocinio y reconocimiento:** El trabajo fue financiado por el Dep. de Medicina Familiar de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Autónoma de México. Nuestro agradecimiento a la Dra. L. Medina Zarco y a la C. Erica Y. Oropeza por su apoyo en la elaboración del manuscrito.

edad de 14 a 65 años (media = 34.81) que acudieron al laboratorio de la Clínica de Medicina Familiar "Dr. Ignacio Chávez" del Instituto de Seguridad y Servicios Sociales para los Trabajadores del Estado (ISSSTE) en Coyoacán, México DF, con el mismo diagnóstico. Este será el grupo 2 del estudio.

**Intervenciones.** A todas las pacientes o sus tutores –en el caso de las menores de edad– se les solicitó su consentimiento firmado, así como contestar un cuestionario confidencial para obtener información de los factores de riesgo a analizar en la investigación.

**Obtención y procesamiento de la muestra.** La toma de muestra se realizó en el laboratorio de acuerdo con la técnica establecida para mujeres con vida sexual activa, con la ayuda de un hisopo estéril se inculó en el medio de McConkey para el aislamiento de *Escherichia coli* y se depositó en un tubo con medio de transporte de Stuart para almacenar en caso de contaminación.

El aislamiento y la identificación se realizaron según esquemas establecidos.<sup>9</sup>

**Análisis estadístico.** Para la captura de datos se utilizó una base del programa DBASE III plus. Para el análisis descriptivo se calcularon las frecuencias, utilizándose como prueba de hipótesis la  $\chi^2$  cuadrado (chi<sup>2</sup>) o exacta de Fisher, con nivel de significación del 95%. Para la asociación de variables se calculó la razón de productos cruzados (RPC) o de momios e intervalos de confianza del 95%. Los datos se analizaron utilizando el programa EPI Info 6.0.

## Resultados

En el grupo 1, de las 480 mujeres estudiadas se obtuvieron 82 casos positivos de *Escherichia coli*, para una frecuencia del 17.1%, mientras que para el grupo 2, de 550 pacientes se tuvieron 81 casos positivos para 14.7%.

La asociación entre la colonización por la bacteria y los antecedentes ginecoobstétricos se presentan en la tabla 1\*. Con respecto al número de gestaciones, la media para el grupo 1 fue de 2.98, mientras que para el grupo 2 fue de 2.05, las mujeres con uno a tres embarazos fueron las más comunes: 53.3% en el primer grupo, por 83.6% del segundo; sin embargo, la prevalencia de colonización por *Escherichia coli* fue mayor para ambos grupos en las pacientes que refirieron cuatro o más embarazos, además la diferencia fue estadísticamente significativa para la clínica 2 (RPC = 2.54. IC95%, 1.13-5.41).

En relación con la situación ginecológica, para los dos grupos de estudio, las pacientes que se refirieron en estado de climaterio presentaron las prevalencias más altas y con diferencias estadísticas significativas (RPC para el grupo 1 = 2.55; IC95%, 1.27-4.47, y para el grupo 2: 2.31; IC95%, 0.95-5.17). Algo similar se presentó en las pacientes a las que se les había practicado histerectomía, las prevalencias son las mayores, sin embargo, sólo en el grupo 2 la diferencia fue estadísticamente significativa (RPC = 3.32; IC95%, 1.08-9.27).

En la misma tabla se presenta la asociación entre la colonización de la bacteria con el día del ciclo menstrual del día de la toma de la muestra. En ambos grupos de estudio, cuando la toma se realizó en la fase menstrual se tuvieron las prevalencias más altas e incluso en el grupo 2 con diferencias significativas (RPC = 2.00; IC95%, 0.93-4.04). En contraste, cuando la toma de la muestra se realizó entre los días 15 y 21 se tuvieron las frecuencias más bajas y también con diferencias estadísticas significativas en el grupo 2 (RPC = 0.44; IC95%, 0.18-0.96). Otro grupo de pacientes que presentó prevalencias altas fue el de las mujeres sin ciclo a la toma: 19.9% para el primer grupo y 17.7% para el segundo y, otra vez, en este último con diferencias significativas (RPC = 1.85; IC95%, 1.10-3.08).

Con respecto al uso de los diferentes métodos de planificación familiar y su asociación con la colonización por *Escherichia coli*, no se encontraron diferencias estadísticas significativas con ninguno de ellos en ninguno de los grupos de estudio.

Los resultados de la asociación entre la colonización de la bacteria con los diferentes grupos de edad se presentan en la tabla 2\*. Para los dos grupos de estudio, las pacientes de 45 años o más tuvieron las prevalencias más altas, y en ambos casos las diferencias fueron significativas (RPC = 2.29; IC95%, 1.28-4.02, para el primer grupo, y RPC = 2.19; IC95%, 1.17-3.99, para el segundo). En relación con los factores de riesgo analizados y que implican conducta sexual, para el número de relaciones

por semana se tuvo una media de 2.22 para el primer grupo y 2.06 para el segundo, pero en ninguno se presentaron diferencias significativas. Y para el número de parejas en los últimos seis meses, la media fue igual para los dos grupos (1.42) y tampoco hubo diferencias estadísticas significativas.

En la misma tabla 2 se presentan los resultados de la asociación entre la colonización por *Escherichia coli* y dos padecimientos comúnmente relacionados con estas infecciones, la diabetes mellitus y la infección de vías urinarias. Sólo en el caso de la diabetes y en el grupo 2 se presentaron diferencias significativas (RPC = 1.08; IC95%, 0.30-3.52).

## Discusión

Los cambios en la etiología cervicovaginal de las últimas dos décadas han generado una problemática importante para el médico. Esto se presenta tanto en las bacterias de reciente aparición como *Mycoplasma genitalium*, como en las bacterias que se conocían de antes, pero que sólo recientemente se asocian a procesos que condicionan enfermedad a nivel del aparato reproductor, con sus complicaciones, como es el caso de *Escherichia coli*.

Estudios recientes reconocen la importancia de los aislamientos a nivel vaginal, no sólo por su frecuencia, sino por su asociación con complicaciones perinatales y por considerarse una etapa intermedia hacia la infección de vías urinarias.<sup>1,7</sup>

Al hacer el análisis de los factores de riesgo para la colonización por la bacteria, con respecto a la situación ginecoobstétrica, el estado de climaterio y la histerectomía presentaron los porcentajes más altos de colonización, y a excepción de la histerectomía en el primer grupo de estudio, los demás presentaron diferencias significativas, con valores de RPC de dos veces o más. En un estudio previo realizado por nuestro equipo,<sup>7</sup> encontramos resultados similares. Ohm y col.<sup>10</sup> refieren también que el porcentaje de colonización aumenta de manera importante con la histerectomía. Lo anterior probablemente se deba a que el déficit estrogénico presente en estas situaciones, causa que el epitelio vaginal sea delgado, sin células superficiales maduras, y que por lo tanto en el moco vaginal sólo se encuentren células parabasales e intermedias, lo que hace que las infecciones vaginales sean más frecuentes.

En relación con el embarazo, en los dos grupos de estudio se tuvieron los porcentajes de colonización más bajos, y el análisis de los resultados de RPC le confiere un efecto protector; esto es probablemente debido a que los cambios que se observan en el cérvix, incluido el aumento de vasos sanguíneos, producen edema del estroma con infiltración de leucocitos, lo que dificulta de esta manera la posibilidad de una infección. Lo anterior es particularmente importante debido a que, como se mencionó, se reconoce a *Escherichia coli*, como el segundo microorganismo más comúnmente aislado de los casos de sepsis neonatal y meningitis.

En el análisis de las diferentes etapas del ciclo menstrual asociadas con la colonización, para los dos grupos de estudio, las prevalencias más bajas se presentaron cuando la toma de la muestra se realizó entre los días 15 y 21 del ciclo, e incluso en el grupo 2, con diferencias estadísticas significativas, y en ambos casos con un valor de RPC que le confiere un efecto protector. En contraste, las prevalencias más altas se presentaron en la fase menstrual, entre los días 1 y 7, también con diferencias estadísticas significativas en el grupo 2. Chow y col.<sup>11</sup> comunicaron resultados similares, siendo mayor la colonización cuando el cultivo fue realizado en la fase menstrual (20%), en comparación con la fase premenstrual (9%). Lo mismo obtuvieron Larsen y col.<sup>12</sup> (28% vs. 0) y Botta y col.<sup>13</sup> (36% vs. 13%), lo que confirma la influencia hormonal en la colonización vaginal por *Escherichia coli*. Lo anterior es debido a que durante la primera semana de la fase proliferativa, cuando la concentración en el sangre de la hormona foliculoestimulante se eleva, la concentración de estradiol en sangre es baja, generando los cambios histológicos antes mencionados que facilitan las infecciones vaginales. Después del día 12 se eleva y alcanza un máximo, aproximadamente cuando la concentración de hormona luteinizante comienza a elevarse, coincidiendo con el porcentaje más bajo de colonización. Lo anterior también está condicionado por cambios histológicos que generan células que se retraen y se descaman junto con gran cantidad de leucocitos y bacterias,



dificultando la adherencia celular y posterior infección. Con respecto al uso de algún método de planificación familiar, para los dos grupos las prevalencias más altas se presentaron en las pacientes que refirieron no utilizar ningún método al momento de la toma de la muestra, e incluso en el grupo 1 con diferencias significativas, por lo que suponemos que utilizar cualquier método anticonceptivo resulta un factor protector.

Al analizar si algún método en particular se asoció a la colonización por la bacteria, al igual que Chow y col.,<sup>11</sup> no se encontró ninguna asociación; Gupta y col.<sup>6</sup> tampoco lo asociaron al uso de pastillas.

Otro factor que define de manera importante el papel favorable de factores hormonales en la colonización vaginal por *Escherichia coli* es la edad. Para los dos grupos de estudio, las pacientes que mencionaron tener 45 o más años tuvieron las prevalencias más altas, en ambos casos con valores de RPC por arriba de 2 y con diferencias estadísticas significativas. Estos datos son similares a los informados previamente por nuestro equipo.<sup>7</sup>

Tampoco Chow y col.<sup>11</sup> ni Stamey y col.<sup>14</sup> encontraron diferencias. Sin embargo Gupta y col.<sup>6</sup> sí lo asocian al uso de duchas vaginales, como consecuencia de la alteración de la flora vaginal y la posterior colonización bacteriana.

Por lo que se refiere a la conducta sexual de las pacientes y su asociación con la colonización vaginal por la bacteria, se observó que ni un número mayor de relaciones sexuales por semana o el

número de parejas en los últimos seis meses dieron lugar a diferencias significativas. Eschenbach y col.<sup>15</sup> y Chow y col.<sup>11</sup> tampoco relacionaron la conducta sexual con esta condición.

Un número importante de trabajos en la literatura implican a la diabetes mellitus como factor de riesgo para las infecciones de los diferentes sitios anatómicos; en este estudio encontramos que, en los dos grupos, las pacientes con el padecimiento presentaron frecuencias más altas, e incluso en el grupo 2 con diferencias estadísticas significativas. Rodríguez Bano y col.<sup>16</sup> y Boyko y col.<sup>17</sup> también encontraron asociación con diferencias estadísticas entre las pacientes diabéticas y la colonización por *E. coli*.

Es importante mencionar que los factores de riesgo que presentaron alguna asociación con la colonización se presentaron en los dos grupos de estudio.

Los autores no manifiestan "conflictos de interés".

\* El artículo completo, con la totalidad de sus figuras y tablas, puede consultarse de manera libre y gratuita en [www.siicsalud.com/saludiciencia/cas/ss/78196.htm](http://www.siicsalud.com/saludiciencia/cas/ss/78196.htm)



Más información en [www.siicsalud.com](http://www.siicsalud.com) bibliografía completa, especialidades médicas relacionadas con el artículo y otros trabajos del autor

## Calidad del semen de obreros expuestos laboralmente a hidrocarburos

### *Semen quality of workers exposed to hydrocarbons*

Hospital de Gineco-Obstetricia del Centro Médico Nacional de Occidente, IMSS, Guadalajara, México



Ruth de Celis Carrillo, Columnista Experta de SIIC  
Investigadora Asociada del Instituto Mexicano del Seguro Social, Hospital de Gineco-Obstetricia del Centro Médico Nacional de Occidente, Guadalajara, México  
Página de la autora: [www.siicsalud.com/dato/dat022/01316016a.htm](http://www.siicsalud.com/dato/dat022/01316016a.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/des022/01316016.htm](http://www.siicsalud.com/des/des022/01316016.htm)

#### Resumen

Se realizó un estudio comparativo entre dos grupos de trabajadores de la industria huleira mexicana. El primer grupo de estudio estuvo conformado por 48 obreros expuestos laboralmente a hidrocarburos aromáticos durante 2 a 24 años; el otro grupo lo integraron 42 trabajadores de áreas administrativas, no expuestos a hidrocarburos ni a otros tóxicos. Nuestro objetivo fue describir y comparar las características del semen de ambos grupos para conocer algunos de los efectos adversos que tiene la exposición crónica a hidrocarburos sobre la reproducción masculina manifestados a través de los cambios en la calidad del semen. La concentración de los hidrocarburos del ambiente laboral fue cuantificada por monitoreo continuo de todas las áreas de la fábrica durante las jornadas de trabajo. El estudio de las muestras de semen de ambos grupos se realizó de acuerdo con los criterios establecidos por la Organización Mundial de la Salud. Los hidrocarburos encontrados en el ambiente laboral fueron etilbenceno (220.7-234 mg/m<sup>3</sup>), benceno (31.9-47.8 mg/m<sup>3</sup>), tolueno (189.7-212.5 mg/m<sup>3</sup>) y xileno (47-56.4 mg/m<sup>3</sup>). El análisis de las características del semen de ambos grupos demostró mayor porcentaje de varones normozoospermicos (76%) en el grupo de trabajadores no expuestos respecto del grupo de trabajadores expuestos, en el que sólo el 17% presentó normozoospermia. En la mayoría de los trabajadores expuestos encontramos anomalía en la viscosidad del semen, en su capacidad de licuefacción, recuento espermático bajo, motilidad espermática disminuida o no observable y una gran cantidad de espermatozoides con alteraciones en su morfología. Algunas de estas características anormales del semen se asociaron con los años de exposición a los hidrocarburos. En el semen de los obreros expuestos a hidrocarburos encontramos una cantidad significativamente mayor de células germinales inmaduras con alteraciones morfológicas nucleares, micronúcleos, en comparación con el grupo de individuos que no tuvieron contacto con estos tóxicos. Además, en el grupo de expuestos se observó que el porcentaje de células germinales inmaduras con micronúcleos tuvo asociación con la edad del individuo y los años de exposición, así como con la morfología espermática. A manera de conclusión, podría decirse que la exposición crónica a hidrocarburos aromáticos potencialmente afecta el proceso de espermatogénesis y se refleja en una mala calidad del semen de los individuos expuestos a estos tóxicos.

Palabras clave: espermatozoides, xenobióticos, semen, azoospermia, teratozoospermia, hidrocarburos

Los efectos que producen algunos agentes xenobióticos sobre la salud humana son relativamente fáciles de reconocer y de

evaluar, sobre todo cuando estos efectos son inmediatos, como en el caso del envenenamiento agudo. Es mucho más difícil establecer una asociación causa-efecto cuando el agente tóxico produce daño a la salud después de un periodo de tiempo largo o cuando las manifestaciones metabólicas, fisiológicas o patológicas aparecen mucho tiempo después de la exposición al agente xenobiótico. Este podría ser el caso de algunas sustancias que

Recepción: 8/1/2001 - Aprobación: 16/9/2001

Participó en la investigación: Dr. Alfredo Feria Velasco, Instituto Mexicano del Seguro Social, Guadalajara, México.

inducen procesos de carcinogénesis o sustancias que afectan el proceso de la reproducción, tanto en hombres como en mujeres, y cuyos efectos adversos pueden ponerse en evidencia varios años después de la exposición en dosis suficientes.<sup>1</sup> Durante las últimas décadas, se observó que la calidad del semen disminuyó considerablemente.<sup>2,3</sup> Es muy posible que la presencia de agentes tóxicos en el ambiente sea una de las razones principales de este cambio en el semen humano,<sup>4</sup> dado que en la actualidad, con el incremento de industrias en la mayor parte de los países desarrollados y en vías de desarrollo, la contaminación ya representa un problema grave y de difícil solución.

En general, las actividades laborales propician con frecuencia el contacto directo o la exposición directa o indirecta a tóxicos que en su gran mayoría dañan la salud reproductiva y causan infertilidad en los humanos.<sup>5</sup> Al realizar sus actividades en sus centros de trabajo, muchos obreros están expuestos a diversas sustancias simultáneamente;<sup>1</sup> el impacto negativo que pueden ejercer estas mezclas de sustancias químicas depende de muchos factores, entre los que se pueden mencionar, por ejemplo, el grado de toxicidad, la duración de la exposición, tiempo de exposición, mecanismo de acción y la interacción entre las sustancias que componen una mezcla.<sup>6</sup>

En la mayoría de las actividades que realizan los obreros al fabricar, procesar o desechar productos están en contacto con más de una sustancia a la vez. Ello dificulta conocer cuál es la participación que verdaderamente tiene cada una de éstas en el deterioro de la salud de los individuos que están expuestos cotidianamente, así como la toxicidad que representan los ambientes con diversas mezclas y diferentes concentraciones de sustancias.<sup>1</sup> Los cambios observados en la calidad del semen y los factores que posiblemente generan estas variaciones no son una inquietud nueva.<sup>3</sup> Son numerosos los estudios encaminados a demostrar que el contacto con algunos agentes tóxicos ambientales puede ejercer efectos adversos sobre el sistema reproductor masculino cuando alteran la función neuroendocrina<sup>7</sup> o cuando afectan directamente el proceso de espermatogénesis, lo cual se refleja en una mala calidad del semen.<sup>5,8</sup>

Los tóxicos que más se estudiaron para conocer los efectos sobre la reproducción masculina son algunos hidrocarburos aromáticos,<sup>9,10</sup> ciertos hidrocarburos halogenados como el dibromocloropropano (DBCP),<sup>11</sup> los difenilos policlorados (PCB),<sup>12</sup> difenilos polibromados (PBB), algunos plaguicidas organoclorados como el "kepone",<sup>13</sup> algunos metales pesados como el plomo<sup>8,14</sup> y algunos agentes físicos como la radiación ionizante.<sup>15</sup> Con base en estos antecedentes, se elaboró un proyecto de investigación orientado a detectar cuáles son los efectos de la exposición crónica a una mezcla de hidrocarburos sobre las características del semen en trabajadores de la industria hulera.

Este proyecto de investigación fue sometido para su evaluación al Comité Local de Investigación del Hospital de Gineco-Obstetricia N° 4 Luis Castelazo Ayala, del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), ubicado en la Ciudad de México. Posteriormente a una cuidadosa revisión fue aprobado para su ejecución, dos meses después de haberse sometido y fue registrado con el número 0234-94/005.

### Metodología de investigación empleada

Para poder realizar este trabajo, elegimos una empresa ubicada en el norte de la Ciudad de México, que además de ser una de las ciudades más pobladas del mundo es también una de las más contaminadas.

En la empresa estudiada se fabrican varias clases de mangueras, empaques y algunas clases de autopartes de hule. Existe una gran área de producción donde trabajan aproximadamente 300 obreros, los cuales están expuestos a una mezcla de hidrocarburos que predominantemente contiene etilbenceno en una concentración de 220.7 a 234 mg/m<sup>3</sup>; benceno, de 31.9 a 47.8 mg/m<sup>3</sup>; tolueno, de 189.7 a 212.5 mg/m<sup>3</sup>, y xileno, de 47 a 56.4 mg/m<sup>3</sup>. La concentración de estos hidrocarburos aromáticos fue determinada por monitoreo continuo en todas las áreas de la fábrica durante tres distintas jornadas laborales, para estimar concentraciones promedio. Se utilizó un monitor pasivo de vapor orgánico (3500, 3M Company; EE.UU.). Las muestras de aire ambiental fueron analizadas por desorción de disulfuro de carbono y cromatografía de gases, las técnicas

empleadas para desarrollar estos procedimientos se encuentran descritas ampliamente en el Manual de Métodos Analíticos del Instituto Nacional de Seguridad y Salud en el Trabajo.<sup>16</sup> El área de producción cuenta con domos en el techo para incrementar la iluminación por la luz solar y el sistema de ventilación es más bien deficiente; ambas características provocan un efecto de invernadero que permite la incorporación de los agentes tóxicos con mayor facilidad, dado que con el calor los poros se dilatan y los tóxicos ingresan en el organismo más rápidamente y en mayor cantidad; además, la cinética de las moléculas de estas sustancias es más activa, lo que permite una gran difusión en toda el área de trabajo.

Las jornadas de trabajo son de ocho horas continuas de lunes a viernes y de seis horas continuas los sábados. De tal manera, los trabajadores están expuestos aproximadamente 46 horas a la semana; aunque las jornadas tienen algunos recesos para alimentación y para asistir al sanitario, no salen del área de producción.

A todos los trabajadores (expuestos y no expuestos a los hidrocarburos) se les dieron charlas informativas, no sólo del proyecto de investigación que nos interesaba realizar sino de algunos aspectos de bioseguridad en el trabajo, así como de algunos tópicos que solicitaron con mucho interés con respecto a su sexualidad y planificación familiar. Esto permitió que muchos trabajadores participaran voluntariamente en el estudio y de esta manera se pudieron sumar aproximadamente 150 participantes, los cuales firmaron sus respectivas cartas de consentimiento informado. Todos ellos fueron estudiados clínicamente en forma completa, además de ser explorados físicamente para descartar algún trastorno en su tracto genitourinario. Se estructuraron dos tipos de formato de historia clínica, un tipo para los trabajadores expuestos y otro tipo para los trabajadores no expuestos. Estos cuestionarios clínicos fueron dirigidos para indagar, en forma detallada, la historia reproductiva de cada participante, cuántos hijos habían concebido antes y durante los años que habían estado expuestos a estos tóxicos, si contaban con antecedentes de abortos, si tenían hijos con malformaciones, algún antecedente genético importante para la reproducción o si habían presentado algún problema de infertilidad, métodos anticonceptivos utilizados y también acerca de su conducta sexual, libido, problemas para la erección o la eyaculación. Se les interrogó para saber si estaban expuestos a otros tóxicos fuera de su área laboral, en otro trabajo o en su casa, así como del uso de medicamentos, antecedentes de radioterapia o quimioterapia, si tenían algunas adicciones, en especial a la marihuana, cocaína, tabaco o alcohol. Después de analizar cuidadosamente el expediente de cada participante, se debió excluir un poco más de la mitad de ellos; algunos, porque no reunían los requisitos de inclusión para cada grupo, otros por razones de infertilidad previa de causa desconocida, adicciones o toxicomanías, tratamientos médicos prolongados, problemas de horarios o de sus actividades laborales en la fábrica. Por tales motivos, el grupo de obreros expuestos se conformó sólo por 48 individuos y el grupo de trabajadores no expuestos, por 42.

De cada participante se obtuvieron 3 muestras de semen, una muestra semanal. Cada muestra fue obtenida por masturbación y posterior a una abstinencia de eyaculación de 3 días. Los especímenes fueron depositados en frascos de vidrio estériles y mantenidos a una temperatura de 37°C dentro de una incubadora de calor seco aproximadamente 90 minutos. Todas las espermatobioscopias fueron realizadas de acuerdo con los procedimientos y técnicas establecidos por la Organización Mundial de la Salud (OMS).<sup>17</sup> En cada informe se describió en forma completa todas las características que se observaron en las muestras de semen, tales como el volumen total del eyaculado, viscosidad, licuefacción, cuenta espermática por ml y por eyaculado, motilidad espermática, proporción de espermatozoides con morfología normal y anormal, aglutinación y agregación espermática no específica, porcentaje de espermatozoides viables y cantidad de células germinales inmaduras normales y con presencia de micronúcleos.

Los datos obtenidos del estudio realizado a las muestras de semen fueron transformados a su expresión logarítmica para el cálculo de medias y desviaciones estándar geométricas, dado que no mostraron una distribución normal. Posteriormente fue-

ron analizados por medio de las pruebas de chi cuadrado, la U de Mann-Whitney y por análisis de correlación de Spearman.

### Resultados y discusión de la indagatoria clínica

La edad promedio  $\pm$  DE que encontramos en el grupo de varones expuestos fue  $32 \pm 5$  años (intervalo de 23 a 40 años) y del grupo de trabajadores no expuestos fue  $31.5 \pm 5$  años (intervalo de 22 a 40 años).

Encontramos que los obreros que tenían contacto con la mezcla de hidrocarburos habían estado expuestos un tiempo promedio de  $11.6 \pm 5.4$  años, con un mínimo de 2 y un máximo de 24 años. El 8% de los obreros tenía 3 a 5 años de exposición ininterrumpida; el 27%, entre 6 y 9; el 44% entre 10 y 15, y el restante 21% entre 16 y 24 años. Al indagar la edad en que estos obreros empezaron a tener contacto con ese tipo de mezcla de hidrocarburos encontramos que la mayoría de ellos (casi el 75%) comenzó antes de los 20 años, el promedio de la edad de inicio a la exposición fue de  $19 \pm 4$  años (intervalo de 15 a 30 años). Es frecuente que en países como México la población ingrese a trabajar a una edad muy temprana; de hecho, lo más grave que hemos observado en este tipo de estudios es que los niños y adolescentes comienzan a realizar actividades laborales peligrosas en trabajos informales o de su propia familia sin recibir ningún tipo de capacitación para su autoprotección, lo cual posibilita los accidentes o la aparición de lesiones graves o permanentes. Este sería el caso de los obreros estudiados que, de acuerdo con las características de su semen, eran infértiles y con pocas probabilidades de recuperar su fertilidad, dado que iniciaron el contacto con tóxicos a muy temprana edad.

Los efectos adversos sobre la salud de los obreros expuestos, que pudimos documentar, y que se conoce que están más estrechamente relacionados con los daños causados al sistema nervioso por la exposición a hidrocarburos, fueron en general fatiga, mala memoria o lagunas mentales (en casi el 88% de los casos). También se encontró alta frecuencia de cefaleas, dificultad para conciliar el sueño y vértigo, en el 80% de los obreros.

Un poco más de la mitad del grupo (60%) refirió presentar algunos periodos de depresión emocional y una disminución significativa de su libido; de hecho, pudimos establecer que los obreros que tienen más años de exposición tienen más disminuido su apetito sexual.

En cuanto a los hábitos de consumo de drogas, tabaco y alcohol, se encontró que los 90 participantes refirieron un consumo de alcohol  $< 100$  ml por semana y que por lo menos el 62% de los participantes son fumadores moderados, es decir, fuman no más de 10 cigarrillos por día. Ninguno de ellos aceptó ser consumidor de alguna droga recreativa, pero no descartamos la posibilidad de que alguno de los participantes lo fuera y que por cuestiones personales no haya querido mencionar esta adicción; incluso, al considerar esta posibilidad, se planeó hacer pruebas en orina para conocer esta información, pero no se nos permitió realizar estas determinaciones. Después de analizar los datos, no pudimos establecer ninguna relación entre las adicciones al tabaco o al alcohol e infertilidad, problemas en la función sexual o alteraciones en las características del semen. De hecho, a toda la población estudiada (expuestos y no expuestos) la dividimos en dos grupos, uno de fumadores y otro de no fumadores, y no encontramos diferencias estadísticamente significativas cuando comparamos la calidad del semen de los fumadores con la de los no fumadores.

En cuanto a la historia reproductiva de los participantes, encontramos que 12 de los obreros expuestos tuvieron uno o más hijos antes de comenzar a exponerse a la mezcla de hidrocarburos y que 28 de ellos pudieron tener uno o más hijos durante los primeros cinco años después de haber iniciado la exposición a hidrocarburos. Ninguno de esos niños presentó alguna malformación al momento de nacer.

Aparentemente todos los hijos de estos obreros fueron sanos, pero no pudimos indagar algunos otros datos relevantes, como la edad gestacional al momento de nacer, peso al nacer, crecimiento, desarrollo, historia de enfermedades durante los primeros cinco años de vida y capacidad de aprendizaje, todos ellos adecuados indicadores de la salud del niño, que podrían confirmar o descartar si la exposición paterna tiene o no influencia en la salud de la prole.

Hubiera sido muy importante conocer estos datos dado que, hasta el momento, las publicaciones que se refieren a la repercusión de algunos tóxicos sobre la salud de los niños por lo común evalúan o relacionan la exposición materna a tóxicos en periodos críticos tales como poco antes del embarazo, durante el embarazo o el período de lactancia y son observaciones realizadas en niños recién nacidos sin seguimiento a mediano o largo plazo. No se tiene conocimiento de publicaciones sobre la exposición paterna y la salud de la prole, con seguimiento de por lo menos los primeros cinco años de vida de esos niños.

Sólo una esposa del grupo de trabajadores expuestos estaba embarazada al momento del estudio. Cuando se estudió a su esposo, ella tenía aproximadamente 30 semanas de gestación y no había presentado ninguna complicación durante el embarazo. Este obrero presentó una cuenta espermática moderadamente baja (18 millones de espermatozoides por ml), pero consideramos que ésta estaba compensada con una motilidad y una morfología muy adecuadas para la reproducción.

Diez de los obreros expuestos refirieron no haber procreado ningún hijo ni antes ni durante los años que habían estado expuestos, a pesar de que habían mantenido una vida sexual activa y no habían utilizado ningún método anticonceptivo. Encontramos que todos ellos se habían empezado a exponer desde muy jóvenes (antes de los 20 años de edad) a diversas mezclas de tóxicos, sobre todo hidrocarburos, en talleres de mecánica, de pintura o carpintería y que al momento del estudio ya tenían por lo menos 8 años de exposición ininterrumpida a tóxicos. Adicionalmente, consideramos que esta significativa disminución de la libido y la depresión emocional que presentan en su gran mayoría los obreros expuestos podría estar asociada a una baja frecuencia de relaciones sexuales, pese a que este grupo de diez obreros refirió tener tres o más relaciones sexuales por semana. Esta posible baja frecuencia de actividad sexual no aceptada por los trabajadores podría ser la causa de que no se hayan registrado embarazos en sus parejas, en un largo período, independientemente de las características observadas en sus muestras de semen.

### Características del semen de los participantes

En cuanto a las características del semen, no encontramos diferencia entre el volumen promedio de los eyaculados de ambos grupos ( $2.5 \pm 1.4$  ml para el grupo de expuestos vs.  $2.5 \pm 0.9$  ml para el grupo de no expuestos) y aunque en el grupo de expuestos encontramos eyaculados de muy bajo volumen, no pudimos establecer asociación entre periodos prolongados de tiempo de exposición y bajos volúmenes de semen en este grupo.

La viscosidad del semen de los obreros expuestos a la mezcla de hidrocarburos fue en su mayoría anormal: sólo el 33% de este grupo presentó viscosidad normal, a diferencia del grupo de los varones no expuestos, donde casi el 70% tuvo viscosidad normal.

También pudimos observar que los obreros que tenían más años de exposición generalmente tuvieron viscosidad anormal, aunque estadísticamente no pudimos establecer una asociación significativa. Consideramos que esta hiperviscosidad del semen podría deberse a la presencia de hidrocarburos en el plasma seminal, ya que estas sustancias muy probablemente puedan generar cambios fisicoquímicos del eyaculado.

Las muestras de semen de los obreros expuestos presentaron mayor dificultad para licuarse. De hecho, 52% de las muestras no se licuaron y, a pesar del tiempo que se las dejó en incubación, se mostraron siempre muy densas, con persistencia de coágulos de moco. Se observó también que los eyaculados de los individuos que tenían menos tiempo de exposición a los hidrocarburos se licuaban con mayor facilidad que aquellos que tenían más tiempo de estar expuestos. Esta incapacidad para conseguir la licuefacción es debida a la hiperviscosidad del plasma seminal que, como se comentó, es posible que esté determinada por la presencia de hidrocarburos en el plasma seminal. Esta aseveración puede fundamentarse en que el 78% de los individuos no expuestos presentó eyaculados con facilidad para licuarse en forma completa. En ambos grupos de trabajadores observamos muy pocos espermatozoides aglutinados en forma específica, es decir: cabeza-cabeza, pieza media-pieza media, flagelo-flagelo o en asociación mixta. En general, el porcentaje de aglutinación espermática fue cercano al 5% en todas las

muestras. Algunos grupos de espermatozoides de gran tamaño, agregados en conglomerados, en forma inespecífica y asociados con coágulos de moco y otros elementos celulares que no eran espermatozoides, como leucocitos y detritos celulares, se observaron con más frecuencia en el grupo de obreros expuestos que en el de no expuestos ( $48\% \pm 21\%$  vs.  $15\% \pm 17\%$ ). Al analizar los resultados, fue posible establecer una asociación significativa entre el porcentaje de espermatozoides agregados inespecíficamente y el tiempo de exposición a los hidrocarburos. Se podría pensar que esta agregación espermática no específica, que atrapa una gran cantidad de espermatozoides viables con buena motilidad y adecuada morfología, podría también estar relacionada con la presencia de hidrocarburos en el plasma seminal y que al evitar el libre desplazamiento de espermatozoides se presentara una consecuente reducción en la fertilidad de los individuos. Esto se puede asumir, dado que se observó con más frecuencia y en porcentajes más altos en los obreros expuestos y particularmente en aquellos que presentaron algunos periodos de infertilidad o eran infértiles.

La cuenta espermática del grupo de obreros expuestos fue significativamente más baja que la de los no expuestos. Varió de 0 hasta  $155 \times 10^6$  espermatozoides/ml (promedio de  $13 \pm 38 \times 10^6$  espermatozoides/ml) mientras que en los trabajadores no expuestos la cuenta espermática mínima fue de 8 millones, y la máxima, de 270 millones (promedio  $60 \pm 57 \times 10^6$  espermatozoides/ml). En ambos grupos se encontró disminución de la cuenta espermática, estado denominado oligozoospermia: 50% entre los expuestos y 7% entre los no expuestos. También pudo observarse que los obreros que tenían las cuentas más bajas, incluso azoospermia, eran los obreros que tenían 8 o más años de exposición a mezclas de hidrocarburos. Esto puede obedecer al ingreso de hidrocarburos hasta el epitelio germinal, donde las células germinales se encuentran en maduración y son susceptibles al daño que pueden causar estas sustancias tóxicas; con ello, el número de estas células decrece por varios ciclos de epitelio seminífero o se disminuye la eficiencia del proceso de espermiación, y al final se observa un eyaculado con un recuento espermático bajo. En la población estudiada, consideramos que la exposición sí tuvo participación en la disminución del recuento espermático dado que, en condiciones de no exposición, los participantes de este grupo presentaron recuento normal en el 95% de los casos, a diferencia de un 44% de obreros expuestos que presentaron recuento espermático normal, y cabe mencionar que, en general, se encontraron recuentos espermáticos dentro del límite normal bajo (entre 20 y 30 millones de espermatozoides/ml).

En los eyaculados de los obreros expuestos se encontró una importante disminución de la motilidad espermática adecuada para la reproducción, es decir la motilidad rápida y lineal (grado III) y la moderada y lineal (grado II). De hecho, en el semen de 10 obreros (21%) no se observó ningún tipo de motilidad, mientras que en el grupo de varones no expuestos prácticamente todos los eyaculados presentaron algún grado de motilidad. La disminución o ausencia de motilidad espermática, conocida como astenozoospermia se observó sola o en combinación con alguna otra alteración, en el 62% de los obreros expuestos, mientras que en el grupo de no expuestos sólo el 14% presentó astenozoospermia.

Se encontró que la exposición a los hidrocarburos afectó la motilidad grado III a grado II de los obreros expuestos. La motilidad de los espermatozoides de este grupo fue menor (en promedio,  $20\% \pm 24\%$ ) que la motilidad observada en el grupo de varones no expuestos (en promedio,  $52\% \pm 19\%$ ). Las diferencias son estadísticamente significativas. Se encontró también una asociación estadísticamente significativa entre la disminución de la motilidad espermática y los años de exposición. Consideramos que la disminución de la motilidad espermática en el grupo de obreros expuestos fue debida a la hiperviscosidad del plasma seminal y a la falta de capacidad de éste para conseguir la licuefacción, así como a la agregación espermática no específica observada en la mayoría de los obreros expuestos, dado que se encontraron asociaciones significativas entre estas variables y la motilidad.

La presencia de espermatozoides morfológicamente anormales, también denominada teratozoospermia, fue más fre-

cuente en los trabajadores expuestos que en los no expuestos a hidrocarburos.

En los trabajadores expuestos se encontró teratozoospermia sola o en combinación con alguna otra alteración en 40% de los casos, mientras que en el grupo de los no expuestos sólo se presentó en el 3%. El porcentaje promedio de formas normales en estos grupos fue  $32\% \pm 10\%$  y  $42\% \pm 11\%$ , respectivamente. Se observó que los individuos que tenían más tiempo de exposición presentaron mayor cantidad de formas anormales. Esta tendencia de presentar una frecuencia alta de células espermáticas con alteraciones morfológicas sugiere que los hidrocarburos a los que estos individuos han estado expuestos están ejerciendo un daño directo sobre el epitelio germinal, sobre las células que están en proceso de diferenciación y maduración, en forma similar a lo que se informó para otros tóxicos.

Los promedios de espermatozoides viables en los varones expuestos y no expuestos no fueron diferentes ( $85\% \pm 9\%$  y  $90\% \pm 5\%$ , respectivamente). No encontramos ninguna asociación entre el porcentaje de espermatozoides no viables y el tiempo de exposición a los hidrocarburos. Esto podría sugerir que este tipo de tóxicos afecta más a las células germinales en proceso de diferenciación y maduración, que a las células espermáticas ya maduras.

En el grupo de obreros expuestos se encontraron porcentajes altos de células germinales inmaduras con micronúcleos (CGI/Mns) ( $7.73\% \pm 2.13\%$ ), mientras que, en el grupo de no expuestos, estas alteraciones nucleares se observaron con baja frecuencia ( $2.0\% \pm 1.9\%$ ). Al comparar ambos porcentajes, encontramos diferencias significativas. También encontramos que en el grupo de expuestos había cierta asociación entre la edad y/o los años de exposición de los trabajadores con el porcentaje de CGI/Mns, es decir, conforme mayor fue la edad del obrero o mayor fue el tiempo de exposición a los hidrocarburos, mayor fue la frecuencia de CGI/Mns en el semen. Incluso se observó que los obreros que iniciaron su exposición antes de los 20 años de edad registraron los porcentajes de CGI/Mns más altos, superiores al 5%. Cuando relacionamos la morfología espermática con el porcentaje de CGI/Mns, se observó (en ambos grupos) que a mayor porcentaje de células espermáticas con morfología anormal correspondía un mayor porcentaje de CGI/Mns. La frecuencia de estas alteraciones morfológicas no fue diferente cuando se comparó el grupo de fumadores y no fumadores. El hecho de que se hayan observado más alteraciones en las CGI de los obreros expuestos también apoya nuestra hipótesis de que el daño que producen estas sustancias se verifica durante la etapa de formación de estas células, cuando se producen eventos de división celular.

En términos generales, el número de sujetos con semen de características normales fue mayor en el grupo de los no expuestos (76%) que en el grupo de trabajadores expuestos a la mezcla de hidrocarburos (17%).

## Conclusiones

Estas características del semen de individuos expuestos a diferentes tóxicos pueden determinar periodos de infertilidad. Sin embargo, en México, al igual que en otros países en vías de desarrollo, se ha podido observar que estas poblaciones de obreros trabajan con sustancias muy tóxicas sin utilizar medidas de protección y aun así en su mayoría son capaces de procrear hijos de los cuales no conocemos en profundidad si la exposición paterna tuvo repercusión en su estado de salud.

Al presente, aún no ha sido posible demostrar cuántos y cuáles cambios son provocados en el genoma por efecto de sustancias ambientales tóxicas.

Los autores no manifiestan "conflictos de interés".



Más información en [www.siicsalud.com](http://www.siicsalud.com)  
bibliografía completa, especialidades médicas relacionadas  
con el artículo y otros trabajos del autor

## La prevención de la enfermedad coronaria mejora la evolución de la estenosis aórtica

### *Coronary disease prevention improves the evolution of aortic stenosis*

(especial para SIIC © Derechos reservados)

**«El riesgo de muerte súbita en los adultos con estenosis aórtica asintomática es muy bajo, menor del 1% por año. Los factores clave para su prevención son la educación de los pacientes acerca de los síntomas y asegurar, una vez que éstos aparecen, un rápido acceso a la atención médica.»**

Entrevista exclusiva a

Catherine M. Otto

Profesora de Medicina, Directora del Programa de Cardiología

Universidad de Washington, Washington, EE.UU.

Página de la autora: [www.siic.com/dato/dat042/05223014a.htm](http://www.siic.com/dato/dat042/05223014a.htm)

#### Introducción

Si bien faltan datos definitivos que demuestren asociación entre los factores clínicos de riesgo para la aterosclerosis y la progresión de la estenosis aórtica; los factores de riesgo coronario se pueden determinar fehacientemente y tratar en todos los pacientes, especialmente en aquellos con enfermedad valvular aórtica.

Solamente la prevención de la enfermedad coronaria en los pacientes con estenosis de la aorta mejorará la evolución clínica y, en el mejor de los casos, se puede disminuir la progresión de la enfermedad en las válvulas mediante abordajes convencionales para la modificación de los factores de riesgo para la aterosclerosis.

Los abordajes más agresivos para prevenir la progresión de la enfermedad en los adultos con estenosis aórtica calcificada esperan el resultado de los estudios de intervención prospectivos aleatorizados.

Estas son algunas de las conclusiones a las que arriba la Dra. Catherine M. Otto en su trabajo acerca de la importancia de la estenosis aórtica, aun de grado leve, publicado en *European Heart Journal* (25):3, de febrero de 2004.

#### **¿Podría definir la estenosis aórtica leve, moderada y grave?**

La enfermedad valvular aórtica incluye una gradación patológica que va desde la esclerosis aórtica, definida como áreas focales de engrosamiento valvular con movimiento normal de las válvulas, hasta la obstrucción grave a la salida del flujo sanguíneo desde el ventrículo izquierdo. Fisiopatológicamente, la estenosis aórtica es grave cuando el aumento del espesor valvular no permite la adecuada eyección cardíaca con el ejercicio como para cumplir las demandas metabólicas del paciente, lo que produce síntomas clínicos inicialmente relacionados con el ejercicio. Existe marcada variabilidad en el grado de obstrucción valvular que provoca síntomas.

Sin embargo, algunas referencias generales son las siguientes: la estenosis es leve cuando la velocidad de eyección aórtica es  $< 3$  m/s, el gradiente medio transaórtico es  $< 20$  mm Hg y la superficie valvular es  $> 1.5$  cm<sup>2</sup>; la estenosis es moderada cuando la velocidad de eyección aórtica se encuentra entre 3 y 4 m/s, el gradiente medio transaórtico está entre 20 y 40 mm Hg y el área valvular entre 1 y 1.5 cm<sup>2</sup>; la estenosis grave se define con velocidad aórtica de eyección  $> 4$  m/s, gradiente medio transaórtico  $> 40$  mm Hg y superficie valvular  $< 1$  cm<sup>2</sup>. Es necesario recordar que estos números sólo proporcionan un marco de referencia y que algunos sujetos tienen síntomas con un área valvular que sólo está moderadamente reducida y que muchos pacientes con estenosis hemodinámicamente grave son asintomáticos.



#### **¿Cuáles son los mejores métodos diagnósticos para los tres tipos de estenosis?**

La mejor evaluación de la estenosis aórtica se realiza mediante las imágenes obtenidas por ecocardiografía con identificación de la causa de la estenosis (calcificación, bicuspídea o reumática), del grado de calcificación valvular y de cualquier dilatación asociada de la aorta ascendente.

La gravedad hemodinámica se determina por medición Doppler de la velocidad máxima de eyección aórtica, cálculo del gradiente medio empleando la ecuación de Bernoulli y la evaluación de la ecuación de continuidad del área valvular.

El índice de la velocidad aórtica de eyección con respecto a la velocidad en el tracto de salida del flujo sanguíneo también proporciona un índice útil de la gravedad de la estenosis, es normal con un valor cercano a 1; un valor de 0.5 indica 50% del área esperada, 0.25 representa sólo un 25% del

área (estenosis grave) y así sucesivamente. Es necesario adquirir experiencia técnica con los datos obtenidos por Doppler para asegurar su confiabilidad.

Raramente se requiere cateterización cardíaca, excepto para la angiografía coronaria preoperatoria, si bien debería ser considerada si los datos clínicos y electrocardiográficos son discrepantes.

#### **¿Es posible modificar la progresión de la enfermedad?**

El índice de progresión parece ser menor para la enfermedad valvular aórtica reumática en comparación con la enfermedad por calcificación. De todas maneras, una vez que la calcificación valvular está presente, el índice de progresión parece ser similar para las válvulas bicúspides o tricúspides. Existe marcada variabilidad individual en el índice de progresión hemodinámica. Los factores asociados con más rápida progresión incluyen mayor edad, calcificación valvular más grave y niveles más elevados de colesterol sérico.

Existen pocos estudios retrospectivos que sugieran que la terapia de reducción del colesterol por medio de las estatinas pueda afectar el índice de progresión de la enfermedad, si bien los datos son preliminares.

Mis recomendaciones actuales son examinar a los pacientes anualmente mediante historia clínica cuidadosa, examen físico y ecocardiograma, para indicar la prevención primaria basada en los factores de riesgo para enfermedad coronaria, es decir, hábito de fumar, hipertensión, hiperlipidemia, diabetes, de acuerdo con las recomendaciones nacionales e internacionales aceptadas.

### **En caso de cirugía coronaria y estenosis aórtica leve, ¿cuál es la decisión terapéutica recomendada?**

En un paciente con estenosis aórtica leve, de acuerdo con lo definido anteriormente, que debe ser sometido a otra cirugía cardíaca, mi recomendación es diferir la cirugía valvular aórtica. En algunos de esos pacientes la enfermedad progresará lentamente, por lo que el reemplazo valvular no resulta adecuado. En los individuos con estenosis moderada, la decisión es más dificultosa. En esos sujetos se deben considerar otros factores como las comorbilidades, la edad, el grado de calcificación valvular y las preferencias del paciente. En los pacientes con estenosis grave, la mayoría de los médicos recomiendan actualmente el reemplazo valvular aórtico al mismo tiempo que la otra cirugía cardíaca.



### **¿Podría describir los métodos agresivos para prevenir la progresión de la enfermedad?**

Actualmente no disponemos de métodos agresivos para la prevención de la progresión de la enfermedad. A menudo fracasamos en proporcionar prevención primaria adecuada para los factores conocidos de riesgo cardiovascular para todos nuestros pacientes. Por lo tanto, nuestra primera prioridad debe ser asegurar que la evaluación y la modificación de los factores de riesgo se encuentre disponible para todos los pacientes, incluso para aquellos con enfermedad valvular aórtica calcificada. El concepto de que las acciones dirigidas hacia el proceso patológico en las válvulas debería disminuir la progresión de la enfermedad es controvertido.

Existen varios estudios clínicos en curso, el mayor es el *European Simvastatin and Ezetimibe in Aortic Stenosis (SEAS)*, que asignó al azar más de 1 800 adultos con estenosis aórtica calcificada a tratamiento *versus* placebo. Debemos esperar los resultados de esos estudios antes de cambiar nuestros enfoques terapéuticos.

### **¿Cuáles son las indicaciones y contraindicaciones para el reemplazo valvular aórtico?**

El reemplazo valvular aórtico se indica tan pronto como los síntomas se verifican en los adultos con estenosis grave. La aparición de esos síntomas es frecuentemente insidiosa, por lo que se debe realizar minuciosa revisión del nivel de actividad física del paciente en cada visita.

El síntoma más común inicial es la disnea de esfuerzo o sólo una leve disminución de la tolerancia al ejercicio. Estos síntomas son suficientes para justificar el reemplazo valvular. Los síntomas clásicos de insuficiencia cardíaca, angina o síncope se observan raramente en los pacientes seguidos prospectivamente que reciben cirugía valvular tan pronto como al inicio de los síntomas.

Para el reemplazo valvular aórtico en la estenosis grave no existen contraindicaciones distintas del mayor riesgo operatorio debido a las condiciones comórbidas. El reemplazo valvular aórtico se indica aun cuando la función ventricular se encuentre gravemente reducida y es adecuado en los pacientes añosos que presentan aceptable calidad de vida antes de la cirugía.

### **¿Cómo es la evolución luego de la intervención?**

La mortalidad operatoria del reemplazo valvular aórtico varía entre 1% y 10%, dependiendo de la edad del paciente y de las condiciones de comorbilidad. La evolución a largo plazo es excelente, con curva de supervivencia similar a la de los controles normales compatibilizados por edad. Las complicaciones relacionadas con la anticoagulación crónica se minimizan con los regímenes actuales de anticoagulación y muchos pacientes pueden recibir prótesis valvulares de tejidos, con excelente evolución a largo plazo.

La función ventricular sistólica izquierda generalmente mejora en aproximadamente 10 unidades de fracción de eyección luego del reemplazo valvular, por lo que los pacientes con baja fracción de eyección presentan mejoría sintomática. Es importante constatar que la válvula implantada presente un área amplia de orificio efectivo para evitar los problemas posoperatorios

de obstrucción persistente del flujo sanguíneo debidos al tamaño muy pequeño de la válvula para el paciente.

La valvuloplastia con balón no se utiliza en la mayoría de los centros, excepto para los adultos jóvenes con estenosis aórtica congénita, ya que la evolución con ese procedimiento es decepcionante.

### **¿Podría describir el mecanismo fisiopatológico relacionado con la deposición de calcio en las válvulas aórticas?**

La enfermedad aórtica calcificada se debe a un proceso activo de la enfermedad. En los estadios tempranos se observan áreas focales de engrosamiento subendotelial sobre el lado aórtico de las válvulas que consisten en acumulación lipídica (LDL y Lps), células inflamatorias (macrófagos y linfocitos T) y calcificación microscópica.

Los mediadores activos de la enfermedad incluyen la producción de proteínas, como la osteopontina, y la presencia de la enzima convertidora de angiotensina activa. Posteriormente, en el proceso patológico, se puede observar en las hojas valvulares formación evidente de hueso y cartílago. Los factores genéticos también pueden ser importantes y algunos estudios describen polimorfismos en los receptores de la vitamina D y en apolipoproteínas en pacientes con estenosis aórtica.

### **¿Cómo prevenir el riesgo de muerte súbita en los adultos con estenosis aórtica?**

El riesgo de muerte súbita en los adultos con estenosis aórtica asintomática es muy bajo, menor del 1% por año. Los factores clave para su prevención son la educación de los pacientes acerca de los síntomas y asegurarse de que tengan rápido acceso a la atención médica una vez que aparecen los síntomas. El reemplazo valvular se debe efectuar rápidamente (dentro de las 2 semanas de la aparición de los síntomas), y aun los síntomas leves requieren rápida intervención quirúrgica.

Específicamente, no se debe esperar la insuficiencia cardíaca manifiesta, la angina o el síncope para recomendar la cirugía valvular, sino que se debe actuar ante la disnea de esfuerzo, los mareos o la disminución de la tolerancia al ejercicio. En las situaciones en que el paciente vive en lugares alejados de la atención médica o cuando es probable el retraso entre la aparición de los síntomas y la cirugía se debe considerar el reemplazo valvular en los pacientes asintomáticos con estenosis grave y predictores de rápida progresión de la enfermedad.

### **Señale las estrategias futuras para el tratamiento de la enfermedad**

Sobre la base de los hallazgos tisulares en la enfermedad valvular calcificada se puede plantear la hipótesis de que las terapias médicas dirigidas hacia la inflamación, la acumulación lipídica o la calcificación tisular podrían ser efectivas. De todas maneras, esto es muy hipotético y se requiere tener mayor comprensión de los mecanismos moleculares de la enfermedad para desarrollar una terapia dirigida en forma efectiva. Por ejemplo, sería todo un desafío prevenir la calcificación valvular sin afectar adversamente la densidad mineral ósea.

Desde la perspectiva mecánica del alivio de la obstrucción valvular una vez que está presente la obstrucción grave, existen continuos progresos en el desarrollo de las válvulas protésicas. Los tejidos valvulares más nuevos presentan mejoría hemodinámica y menor probabilidad de degeneración, con menor riesgo de calcificación valvular protésica a medida que aumenta la edad del paciente. Los trabajos experimentales con los reemplazos valvulares transcutános son esperanzadores y esperamos mayores desarrollos con este enfoque.



Información adicional en  
[www.siicsalud.com/dato/dat042/05223014.htm](http://www.siicsalud.com/dato/dat042/05223014.htm)

# El estudio del sueño en pacientes con trastornos generalizados del desarrollo

## *Sleep studies in patients with generalized development disorders*

(especial para SIIC © Derechos reservados)

**«Una alteración del sueño en el trastorno generalizado del desarrollo puede empeorar síntomas que básicamente son neurocognitivos.»**



Entrevista exclusiva a

José Ramón Valdizán

Jefe del Servicio de Neurofisiología Clínica, Responsable de la Unidad de Trastornos del Neurodesarrollo

Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España

Página del autor: [www.siicsalud.com/dato/dat048/06523000a.htm](http://www.siicsalud.com/dato/dat048/06523000a.htm)

### ¿Qué son los trastornos generalizados del desarrollo y cuál es la etiología de cada uno de ellos?

A partir de los años '70 los trastornos generalizados del desarrollo (TGD) fueron considerados como una evolución cualitativa anormal en el desarrollo de ciertas capacidades infantiles (de la socialización, la comunicación e intereses) ocasionado por alteraciones neurobiológicas. El término no es muy correcto en sí, ya que no está afectado todo el desarrollo cerebral, como sucede en otras encefalopatías infantiles.

En la práctica, cuando mencionamos TGD, nos referimos a niños con autismo y trastornos relacionados, que sirven de común denominador para cuadros más específicos: trastornos autista, de Rett, desintegrativo de la infancia, de Asperger (TA) y generalizado del desarrollo no especificado.

Actualmente, el autismo se considera dentro del concepto de trastorno del espectro autista (TEA) de gravedad variable con tres tipos de síntomas: trastorno de la relación social; trastorno de la comunicación, incluyendo lenguaje expresivo y comprensivo, y espectro restringido de conductas con dificultad de las actividades simbólicas.

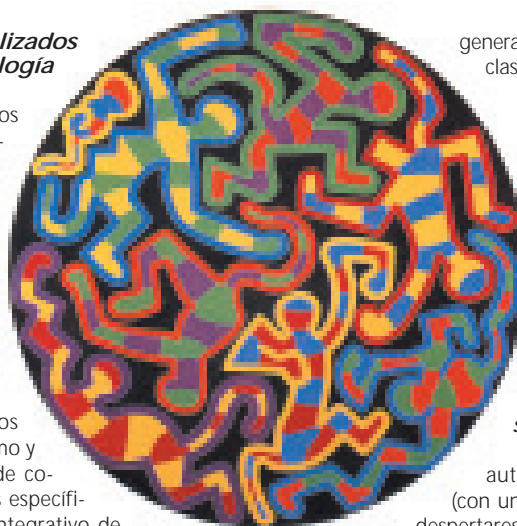
Salvo el trastorno de Rett, unicausal de carácter genético que en estos momentos se admite como específico en niñas, ocasionado por una mutación genética del cromosoma X, el resto de los TGD son el resultado de una combinación de causas poligénicas y ambientales. En la mayoría de los casos las causas se desconocen, salvo en una minoría como el síndrome de X frágil, la esclerosis tuberosa o fenilcetonuria.

Dadas las implicaciones cognitivas, sociales y evolutivas se puede añadir el trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH), que es el trastorno del neurodesarrollo más frecuente en la infancia y el más prevalente en niños en edad escolar, con un 3% a 5%, y cuyos síntomas principales incluyen déficit de atención, hiperactividad e impulsividad. Generalmente, en el tratamiento del TGD es fundamental la estimulación temprana especializada destinada a desarrollar las habilidades alteradas, junto al tratamiento farmacológico sintomático.

### ¿Cuál es la relación entre los TGD y el sueño?

No existe una relación lineal entre ambos en el sentido de causa-efecto, pero al ser el sueño una de las funciones vitales para la supervivencia de los seres humanos y la infancia un período de desarrollo, se puede comprender que una alteración del sueño en el TGD puede empeorar síntomas que básicamente son neurocognitivos.

Salvo en situaciones de evolución extrema, como sucede en el trastorno de Rett, en el que al final se produce una encefalopatía progresiva con desestructuración completa de todas las funciones, y entre ellas el sueño, se puede señalar que existen características



generales del sueño en el TGD, que pueden clasificarse en:

*inmadurez cerebral*: desestructura del sueño que puede generar una alteración del neurodesarrollo, semejante a demencias orgánicas del adulto;

*alteraciones funcionales del sueño*: variaciones en la eficiencia y calidad del sueño;

*paroxismos*: presencia de actividad epileptiforme monofocal o multifocal.

### ¿Cuáles son las alteraciones funcionales del sueño y a qué se deben?

Se demostró que 48% de los niños autistas tienen dificultades en dormirse (con una incidencia del 65%), un 56% sufre despertares nocturnos de una a tres noches por semana; el 20%, de cuatro a seis noches por semana; un 31% padece somnolencia diurna y, finalmente, un 43% de los que despiertan tempranamente tiene dificultad para dormir. El 10% de estos trastornos son graves, y el 22%, moderados.

La dificultad para dormirse y el despertar nocturno fueron las alteraciones del sueño más comúnmente observadas en diversos estudios. Posteriores trabajos, uno con análisis de las alteraciones del sueño descritas en un diario de sueño, de un mes de duración y en 88 autistas, y otro mediante polisomnograma (PSG) nocturno en 89 autistas, corroboraron la existencia de alteraciones durante el sueño en estos niños, de las que nuevamente el despertar temprano y la dificultad para dormirse fueron las más habituales.

Mediante cuestionarios, se estudiaron niños con síndrome de X frágil (seis varones y una niña), cuadro que puede presentar comportamientos de espectro autista, autistas (cinco varones) y TA (cuatro niños y dos niñas), y se encontraron despertares nocturnos e insomnio de inicio.

Recientemente, también con esta técnica de seguimiento, se describió que los niños con TA tienen más alteraciones del funcionamiento del sueño que los autistas. En otro estudio sobre el TA no se encontraron despertares matutinos y se indica que los problemas de sueño pueden ser debidos únicamente a fenómenos de adaptación.

### ¿Qué patrón de sueño presentan los niños con TDAH?

Estos niños presentan numerosos problemas, como bajo rendimiento académico, problemas de relación interpersonal con familiares y compañeros y baja autoestima. Los individuos que presentan TDAH durante la infancia pueden seguir presentando los síntomas durante la adolescencia y la vida adulta.

Todo ello es de suma importancia ya que el diagnóstico y el tratamiento a tiempo pueden modificar el desarrollo educacional y psicosocial de la mayoría de estos niños. No es una enfermedad unitaria, es probable que un número de diferentes vías que incluye tanto factores genéticos como ambienta-

les contribuyan a la expresión de sus síntomas.

Los estudios más actuales sobre el sueño en estos casos señalan que los niños con TDAH tienen más problemas de sueño en comparación con los niños normales. Aunque la mayoría de los estudios sobre sueño y TDAH se basaron en cuestionarios a los padres, y sólo unos pocos realizaron valoraciones polisomnográficas del sueño.

En un estudio que comparó con un grupo control se encontró latencia de sueño incrementada, menor eficiencia, despertares frecuentes, reducción de las fases primera, segunda y REM, incremento de la tercera fase y presencia de descargas epileptiformes en 16.7% de los casos sin acompañamiento clínico. Otros síntomas asociados son bruxismo y enuresis nocturna.



tratamientos superiores a tres semanas.

En la roncopatía, descartar un síndrome de apnea-hipopnea obstructiva del sueño; si persiste se debe realizar consulta al otorrinolaringólogo sobre las medidas a tomar.

Cuando las descargas epileptiformes registradas en el polisomnograma nocturno aparecen en todas las fases del sueño, y sobre todo si existen trastornos del lenguaje, es aconsejable ensayar el tratamiento antiepiléptico gabaérgico, como valproato o gabapentina, durante unos seis meses, como referencia.

### ¿Cuál es el futuro de la medicina del sueño en la detección y tratamiento de los TGD?

Los PSG nocturnos deberían ser herramienta obligada en los estudios –no sólo del TGD sino también en otros cuadros como el TDAH, las epilepsias y disfasias– debido a que un sueño con problemas en la estructura, baja eficiencia o la presencia de descargas paroxísticas va a condicionar a mediano plazo la evolución neurocognitiva del niño y su respuesta a los diversos tipos de tratamiento. En estos momentos los nuevos equipos de registro ambulante a domicilio facilitan una aproximación a los estudios del sueño.

Personalmente propongo introducir que las alteraciones del sueño detectadas por el PSG sean un parámetro más para precisar el diagnóstico tanto de los TGD como del TEA, al evaluar de forma objetiva una función fundamental para la restauración somatocerebral.

### Si lo desea, puede agregar una opinión personal

Recordar que el sueño es una función básica para la restauración cerebral, la orgánica y la memorización, que evoluciona a lo largo de la vida desde un 50% del sueño REM en el nacimiento hasta un 20% en el adulto. Dicha evolución sucede en edades fundamentales para la adquisición de funciones cognitivas, sociales, comunicación, motrices y de procesamiento sensorial. De cómo sea la calidad del sueño así puede ser la actividad de la vigilia.

Señalar la importancia del diagnóstico precoz en los TGD para la introducción de tratamientos adecuados. Su pronto diagnóstico no solo ayudará a estos pacientes, también facilitará el conocimiento de cómo se inician procesos neurodegenerativos que se muestran en edades más tardías.

### ¿Cómo se realiza el estudio del sueño en niños?

Como prueba de evaluación del sueño, el PSG nocturno registra la actividad neuronal y autonómica del sueño. Se sitúa al niño, libre de medicación durante 24 horas, en una habitación confortable que permita la presencia de un acompañante. Se le colocan los electrodos superficiales sujetos al cuero cabelludo mediante colodión para registrar la actividad cortical; después, en el tórax, para el electrocardiograma; en el mentón para el electromiograma, en ángulos externos para el electrooculograma, y la banda torácica y sondas nasales, para el registro de las frecuencias respiratorias. La duración del trazado se debe ajustar al horario habitual de sueño.

La comparación de los resultados con valores de referencia permite observar desviaciones respecto de la media-desviación estándar, así como el análisis secuencial en una misma persona, en distintos momentos, aproxima a fenómenos evolutivos que tengan lugar.

Este último abordaje tiene una especial relevancia en el período infantil, donde el número, la trascendencia y la velocidad de los fenómenos que acontecen son determinantes. A estas edades, su importancia se acrecienta al tratarse de un período de vida en evolución; también porque se posee menor capacidad de expresión y porque el entorno influye sin que pueda ser controlado. Por ello, el PSG infantil tiene más relevancia que el del adulto en el estudio de las alteraciones cerebrales y en particular en los TGD.

### ¿De qué manera el estudio de las alteraciones del sueño contribuye al tratamiento de los TGD?

Debe plantearse a cuatro niveles según el grado de intensidad, trastornos concomitantes y asociados y efecto sobre la vigilia. Es común que en la medicina del sueño las pautas de higiene sean las primeras medidas a tomar, y son necesarias antes de incorporar otros tratamientos requeridos.

Si existe insomnio de inicio superior a 30 minutos puede ensayarse con estabilizadores del estado de ánimo como valproato u oxcarbazepina en la cena. Si persiste, en niños con edades superiores a 7 años se podría utilizar lorazepam, con ajuste por peso y talla. Deben evitarse los hipnóticos benzodiazepínicos en



Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/dat048/06523000.htm](http://www.siicsalud.com/dato/dat048/06523000.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.

Tarjeta de Crédito  Tarjeta de Crédito N°  Código de seguridad

Nombre  Edad  Matrícula N°

Dirección profesional  Teléfono

Domicilio particular  Localidad

Provincia/estado  CP  País

Firma del Titular

Aclaración de Firma

• Tel.: (54 11) 4342-4901 • Fax: (54 11) 4331-3305 • e-mail: [saludicienciat@siicinfo.com](mailto:saludicienciat@siicinfo.com)

• Dirección postal: SIIC, Casilla de Correo 2568, C1000WAZ Correo Central, Bs. As., Argentina.

14-5



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 noviembre de 2006, en las páginas de [www.siic.info](http://www.siic.info) que se indican al pie de cada resumen. Los logotipos que acompañan los títulos son publicados por solicitud expresa de los autores y de las instituciones participantes en los estudios.

## Carcinoma vesical de células pequeñas: Actualización



Nicolás Alberto Cruz Guerra, Columnista Experto de SIIC  
Institución: Complejo Hospitalario de Zamora, Zamora, España

El carcinoma de células pequeñas supone un 0.5-0.7% del total de los tumores malignos de la vejiga urinaria. Existen tres teorías principales acerca de su histogénesis: derivación a partir de determinadas células neuroendocrinas; metaplasia surgida a partir de otras neoplasias malignas de alto grado; u origen a partir de una célula madre pluripotencial. Las manifestaciones clínicas, pruebas de imagen y cistoscopia resultan inespecíficas. Se han descrito tres tipos histopatológicos, que coexisten a veces con otra neoplasia local diferente (generalmente carcinoma transicional). El diagnóstico anatomopatológico se apoya en técnicas inmunohistoquímicas de detección de la expresión de determinados marcadores. Hasta en un 94% y 56% a 67% de los casos presenta invasión muscular y metástasis, respectivamente, en el momento del diagnóstico. La supervivencia media a cinco años es del 8%. El pronóstico se vincula clásicamente con el estadio clínico presente, aunque existe probabilidad de micrometástasis previas al diagnóstico incluso en enfermedad aparentemente confinada. La cirugía sin tratamiento complementario ha proporcionado resultados insatisfactorios. La opción más generalizada es la combinación de cirugía y quimioterapia basada sobre todo en el cisplatino. La combinación (sin cirugía radical) de radioterapia y administración de agentes antineoplásicos en un intento de preservación vesical parece ofrecer asimismo resultados satisfactorios.

Artículo completo: [www.siic.info/saludiciencia/145/210.htm](http://www.siic.info/saludiciencia/145/210.htm)  
Extensión aproximada: 10 páginas

## La sospecha clínica en el diagnóstico de la tromboembolia pulmonar



Luis Corral Gudino, Columnista Experto de SIIC  
Institución: Servicio de Medicina Interna Montalvos, Hospital Universitario de Salamanca, Salamanca, España

**Introducción:** La sospecha clínica inicial de tromboembolia pulmonar (TEP) y su cuantificación mediante la estimación de la probabilidad de padecer una TEP son claves para el desarrollo del algoritmo que nos permita confirmar o descartar la enfermedad en nuestros pacientes. **Métodos:** Realizamos una búsqueda en Medline de los artículos relacionados con el diagnóstico de la TEP. Seleccionamos aquellos artículos que describían las manifestaciones clínicas que permiten diagnosticar una TEP así como los artículos que estudiaban la utilidad del establecimiento –empírico o mediante reglas de predicción– de la probabilidad de padecer una TEP. **Resultados:** La disnea (64% a 84%) y el dolor torácico (40% a 52%) son las principales manifestaciones clínicas de la TEP. La mitad de los pacientes tienen antecedentes clínicos sugerentes de TEP. Los resultados de la radiografía torácica, el electrocardiograma y la gasometría no son específicos. La sensibilidad de la estimación clínica de la TEP es del 78% al 92% y la especificidad del 16% al 71%. La razón de verosimilitud para el grupo de pacientes con probabilidad alta de padecer TEP está entre 1.9 y 5.7 y entre 0.3 y 0.5 para los de baja probabilidad. Los modelos clínicos

no mejoran la estimación clínica empírica. **Conclusión:** La determinación de la probabilidad de padecer una TEP es clave para su diagnóstico. La determinación de forma empírica y las reglas de predicción tienen una fiabilidad similar. El uso de estas últimas podría recomendarse para médicos en formación o cuando es preciso estandarizar el diagnóstico de la enfermedad.

Artículo completo: [www.siic.info/saludiciencia/145/211.htm](http://www.siic.info/saludiciencia/145/211.htm)  
Extensión aproximada: 11 páginas



## Detectan malnutrición en pacientes de una unidad de hospitalización domiciliaria



Pilar Jürschik Giménez, Columnista Experta de SIIC  
Institución: Universidad de Lleida, Lleida, España

**Objetivos:** Este estudio evalúa el estado nutricional de los pacientes atendidos en la Unidad de Hospitalización a Domicilio (UHD), la relación de las variables estudiadas con la malnutrición y la utilidad clínica de parámetros antropométricos y bioquímicos como marcadores de desnutrición. **Métodos:** Realizamos un estudio transversal del estado nutricional a los pacientes de la UHD durante seis meses. **Resultados:** Se estudiaron 109 pacientes con una edad media de 53.6 años y un promedio de estadía hospitalaria de 19.7 días. El 12.5% de los pacientes presentaba estado nutricional normal: 31.9%, desnutrición leve; 44.4%, moderada, y 11.1%. desnutrición grave. La intervención quirúrgica con complicaciones y la patología vascular fueron las principales causas de malnutrición global. Los pacientes con EPOC, el grupo de operados complicados, los alimentados mediante nutrición artificial y los de edad avanzada presentaban desnutrición proteico-visceral. Los pacientes diabéticos, los hipertensos y los de edad avanzada presentaban malnutrición de origen innunitario. La edad avanzada, la patología vascular y la nutrición artificial se asociaron al incremento de estadía hospitalaria. Como conclusión, la prevalencia de malnutrición global de nuestros pacientes es elevada, sobre todo a expensas del compartimento proteico-visceral. La detección de malnutrición hospitalaria mediante parámetros antropométricos es dificultosa y poco sensible y es mejor identificarla mediante parámetros bioquímicos, principalmente por su grado de objetividad y su menor margen de error.

Artículo completo: [www.siic.info/saludiciencia/145/212.htm](http://www.siic.info/saludiciencia/145/212.htm)  
Extensión aproximada: 14 páginas

## Resumen y actualización del artículo "Vacunas contra estupefacientes: ¿una opción terapéutica viable?"



Kathleen M. Katak, Columnista Experta de SIIC  
Institución: Department of Psychology, Boston University, Boston, EE.UU.

A partir de la publicación del artículo de revisión "Vacunas dirigidas contra los estupefacientes: ¿una opción terapéutica viable?", aparecido en 2003, han surgido nuevos datos, ideas y abordajes. Este trabajo aporta un resumen del artículo

publicado en la revista *Drugs* y una actualización acerca de los datos más nuevos desde que se publicara la mencionada revisión. Diversos estupefacientes han sido blanco de la inmunoterapia, como la cocaína, la nicotina, la fenciclidina, la metamfetamina y la heroína. Las vacunas contra la cocaína y la nicotina progresaron a ensayos clínicos de fase II, basado en el éxito de los estudios clínicos de fase I y de los preclínicos. Los resultados iniciales son alentadores pero aún persiste el problema sobre la variabilidad de las concentraciones séricas de los anticuerpos. Se ha descrito una nueva vacuna contra la heroína –que utiliza un transportador proteico novedoso– y apropiada para su empleo en seres humanos. Esta vacuna es capaz de inducir una respuesta inmune diez veces mayor que la vacuna contra estupefacientes más inmunogénica existente en la actualidad. Con esta nueva proteína transportadora, el problema que produce la respuesta variable a los anticuerpos podría ser superado. Otros abordajes, como los anticuerpos monoclonales humanizados para potenciar la inmunidad pasiva contra un estupefaciente y las partículas de bacteriófagos obtenidas mediante bioingeniería que se unen al estupefaciente en el cerebro en vez de la circulación sistémica, se agregan a la lista de las nuevas ideas para el tratamiento de personas vacunadas con concentraciones séricas bajas de anticuerpos.

Artículo completo: [www.siiic.info/saludiciencia/145/213.htm](http://www.siiic.info/saludiciencia/145/213.htm)  
Extensión aproximada: 7 páginas

## Revisión de la investigación sobre reanimación cardiopulmonar



David C. Parish, Columnista Experto de SIIC  
Institución: Mercer University School of Medicine,  
Macon, EE.UU.

La reanimación cardiopulmonar intenta revertir el proceso de muerte clínica. Durante siglos se realizaron esfuerzos en este sentido, hasta llegar al enfoque actual, delineado en 1960, que combina compresiones a tórax cerrado, ventilación de rescate, desfibrilación a tórax cerrado y drogas cardiotónicas. Los cambios en la práctica clínica precedieron las investigaciones sobre la eficacia o efectividad. Los ensayos sobre reanimación en un marco prehospitalario o intrahospitalario muestran amplias variaciones con respecto a los resultados; las razones de esta variabilidad no están dilucidadas. Los estudios acerca de los componentes individuales de la reanimación no demostraron mejorías. Es necesaria la realización de ensayos a gran escala con definiciones estandarizadas. Al respecto, un grupo de investigadores de la Universidad Mercer, en Georgia, EE.UU., está abocado a la ampliación de la base de datos de un hospital. Se analizaron los datos disponibles de los primeros 10 años. La supervivencia está afectada principalmente y en forma compleja por la edad y el ritmo cardíaco, y mejoró a lo largo del tiempo; el índice global es del 28.9%. Los pacientes mayores de 70 años presentan la tasa más baja, pero aun aquellos de más de 90 años tienen una supervivencia aceptable. La mayoría de los casos de paros cardiorrespiratorios, así como de sobrevivientes luego de la reanimación, se encuentra entre los 60 y los 80 años. El ritmo tiene el mayor efecto sobre la supervivencia. Las interacciones entre las variables son complejas. Se demostró el efecto del apoyo vital cardíaco avanzado sobre la supervivencia y se validó la decisión de cesar en los procedimientos de reanimación. Son necesarios más estudios y esfuerzos de colaboración sobre el tema.

Artículo completo: [www.siiic.info/saludiciencia/145/214.htm](http://www.siiic.info/saludiciencia/145/214.htm)  
Extensión aproximada: 10 páginas

## Melanoma de coróide



Enyr Saran Arcieri, Columnista Experto de SIIC  
Institución: Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia,  
Uberlândia, Brasil

El melanoma maligno de coróide es el tumor primario intra-ocular más común en adultos, aunque sea un tumor raro, con incidencia calculada en 6 casos por 1 000 000 de habitantes por año en los Estados Unidos. La presentación es más común durante la 6.ª década de vida, siendo más frecuente en blancos y raro en negros y asiáticos. En algunos pacientes es asintomático, mientras que en otros puede causar pérdida de visión, defectos en el campo visual, fotopsia o dolor. El método principal para el diagnóstico es la oftalmoscopia indirecta, y la ultra-sonografía es otro método de gran valía, principalmente en los pacientes que presentan opacidad de medios. Los tumores pueden ser compuestos por células fusiformes - menos agresivos, células epitelioideas - más agresivos, o células mixtas - pronóstico intermedio. Para el tratamiento de los casos de melanoma de coróide, puede ser utilizado el tratamiento con placas radioactivas (Ex: yodo-125, cobalto-60), termoterapia transpupilar, enucleación, exenteración, quimioterapia o inmunoterapia. La conducta debe ser individualizada para cada caso. En relación al tamaño del tumor, se ha referido una supervivencia a los 20 años de 80% para los pequeños y 40% para los grandes, con pronóstico peor en los pacientes con más de 65 años. Metástasis a distancia o a extensión extra escleral del tumor son las principales causas de muerte.

Artículo completo: [www.siiic.info/saludiciencia/145/215.htm](http://www.siiic.info/saludiciencia/145/215.htm)  
Extensión aproximada: 10 páginas

## Estrategias atuais de ventilação mecânica na síndrome da angústia respiratória aguda



Raul Coimbra, Columnista Experto de SIIC  
Institución: Division of Trauma and Surgical Critical Care,  
Department of Surgery, University of California San Diego (UCSD),  
San Diego, EE.UU.

En los últimos años se han producido avances significativos en la comprensión de la fisiopatología de la lesión pulmonar aguda (LPA) y de la síndrome de angústia respiratoria aguda (SARA), así como de nuevas estrategias de ventilación mecánica que buscan el reclutamiento alveolar y la protección pulmonar. El presente artículo tiene por objetivo hacer una revisión de las estrategias actuales de ventilación mecánica en la SARA incluyendo el uso de volumen corriente reducido (4-8 ml/kg), hipercapnia permisiva, y ventilación en pronación.

Artículo completo: [www.siiic.info/saludiciencia/145/216.htm](http://www.siiic.info/saludiciencia/145/216.htm)  
Extensión aproximada: 8 páginas

## Efeitos da exposição à fumaça do cigarro no processo de remodelação cardíaca em ratos



Sergio Alberto Rupp De Paiva, Columnista Experto de SIIC  
Institución: Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Medicina,  
Departamento de Clínica Médica, Botucatu, Brasil

Aunque la relación entre el tabaco y la enfermedad coronaria es clara, poco se conoce sobre las consecuencias directas del tabaco en el corazón. Inicialmente, se evaluaron los efectos de la exposición a la fumaça del tabaco por 1 y 4 meses en corazones de ratos normales y se observó una reducción en la función ventricular sistólica izquierda. La próxima etapa fue evaluar la influencia del tiempo de exposición a la fumaça del tabaco en el proceso de remodelación ventricular. No hubo diferencia entre los animales expuestos a la fumaça por 2 y 4 meses, indicando que

as alterações cardíacas independem do tempo de exposição. A suplementação de substância antioxidante (beta-caroteno) associada a exposição à fumaça do cigarro atenuou o processo de remodelação ventricular. O efeito da exposição à fumaça do cigarro foi avaliado então em corações submetidos a infarto agudo do miocárdio. A exposição à fumaça intensificou as alterações morfológicas e funcionais cardíacas, entretanto, nos grupo exposto à fumaça, a sobrevida foi significativamente maior. A combinação de beta-caroteno com exposição à fumaça do cigarro aboliu esse efeito protetor do fumo no miocárdio.

Artículo completo: [www.siic.info/saludiciencia/145/217.htm](http://www.siic.info/saludiciencia/145/217.htm)  
Extensión aproximada: 9 páginas

## Comparan la hepatotoxicidad del efavirenz y la nevirapina en pacientes con infección por VIH



Roberto Manfredi, Columnista Experto de SIIC  
Institución: Infectious Diseases, University of Bologna, S. Orsola Hospital, Bologna, Italia

A fin de comparar dos inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa reversa del VIH, cuando se introdujeron por primera vez en un régimen de terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA), se llevó a cabo un estudio prospectivo de tipo abierto sobre la frecuencia, gravedad, factores de riesgo y evolución de la toxicidad hepática en una cohorte de más de 1 000 pacientes con infección por VIH. El perfil de enzimas hepáticas se siguió prospectivamente durante 18 meses en 623 enfermos evaluables que recibieron un inhibidor no nucleósido: efavirenz (324 pacientes) o nevirapina (299 casos). Todos los datos se analizaron sobre la base de variables epidemiológicas, clínicas, terapéuticas y de laboratorio, posiblemente relacionadas con la aparición o empeoramiento de la toxicidad hepática. Se evaluaron las interrupciones del tratamiento, con un subanálisis que se centró en las provocadas por la hepatotoxicidad. En lugar de considerar los valores normales de laboratorio de las enzimas hepáticas, nos referimos a los valores encontrados al comienzo de la terapia; mientras que los valores de referencia de las otras determinaciones de laboratorio correspondieron a los valores normales. Se consideró la aparición o empeoramiento de algunas alteraciones clínicas y de laboratorio potencialmente relacionadas con la enfermedad por VIH o con la TARGA, a fin de hallar eventuales asociaciones con la hepatotoxicidad. Los dos grupos de estudio fueron comparables con respecto a las características demográficas, epidemiológicas y clínicas (incluso el estadio de la enfermedad por VIH) y la virología del VIH; mientras que en las personas tratadas con efavirenz se encontró un recuento inicial significativamente más bajo de linfocitos CD4<sup>+</sup> ( $p < 0.00001$ ). Tampoco se observaron diferencias cuando se consideró el tipo y duración de la terapia anti-VIH previa, la frecuencia y duración del tratamiento con inhibidores de la proteasa, metadona o drogas antituberculosas, la coinfección con el virus de hepatitis C (VHC) o el virus de hepatitis B (VHB) u otros trastornos hepatobiliares y abuso de consumo de alcohol o de drogas. Las alteraciones preexistentes en las transaminasas séricas fueron levemente más frecuentes entre los pacientes tratados con efavirenz (29.6%) en comparación con aquellos que recibieron nevirapina (26.1%). La frecuencia de interrupción del tratamiento en general y durante el primer mes y el tiempo transcurrido hasta la suspensión de la terapia fueron similares en los dos grupos terapéuticos (12% y 5.2% para efavirenz y 12% y 4.7% para nevirapina, respectivamente); pero en más del 90% de los casos se debieron a las alteraciones en el sistema nervioso central provocadas por efavirenz y a las erupciones producidas por

nevirapina. Tampoco se encontraron diferencias significativas cuando se consideró el tiempo transcurrido hasta la interrupción de la terapia. La hepatotoxicidad caracterizada por al menos un incremento en dos veces en los niveles de transaminasas con respecto al valor inicial se asoció significativamente con el uso de nevirapina *versus* efavirenz ( $p < 0.00001$ ) y el número de pacientes que presentaron alteraciones en las enzimas hepáticas tendió a disminuir en el grupo de efavirenz; mientras que se observó una tendencia inversa en el grupo de nevirapina ( $p < 0.00001$ ). También el tiempo para el pico en las alteraciones de las transaminasas fue más corto en el grupo de nevirapina *versus* el grupo de efavirenz ( $p < 0.00001$ ) y la toxicidad hepática representó el principal factor determinante para la suspensión del tratamiento en 12 sujetos tratados con nevirapina en comparación con un solo caso en el grupo de efavirenz ( $p = 0.001$ ). Además, se detectaron alteraciones significativamente más frecuentes en las concentraciones séricas de bilirrubina ( $p = 0.04$ ), gamma-glutamiltanspeptidasa (gamma-GT,  $p = 0.00005$ ), fosfatasa alcalina ( $p = 0.004$ ) y albúmina ( $p = 0.04$ ) en el grupo de nevirapina comparado con el grupo de efavirenz. Cuando se analizaron las anomalías en las enzimas pancreáticas, la frecuencia de aparición o empeoramiento después de la introducción de un análogo no nucleósido fue significativamente más elevada en el grupo de nevirapina ( $p = 0.00007$ ); mientras que la frecuencia de los signos de laboratorio de daño muscular esquelético fue similar. No se encontró una relación con la aparición y gravedad del síndrome de lipodistrofia y las alteraciones séricas en los lípidos y la glucosa. Todas las diferencias significativas con respecto a la toxicidad hepática y pancreática se controlaron por las enfermedades pancreáticas y hepatobiliares, el estadio de la enfermedad por el VIH y las terapias concurrentes iniciales: la existencia de una relación significativa se limitó al vínculo entre la frecuencia y el tiempo para el pico de transaminasas séricas y el aumento de la gamma-GT, la tasa de anomalías pancreáticas en los parámetros de laboratorio y el abandono de la terapia debido a toxicidad hepática y enfermedad preexistente crónica pancreática o hepatobiliar ( $p < 0.02$  a  $p < 0.00001$ ); mientras que la alteración en las enzimas pancreáticas se relacionó solamente con la hiperlipidemia ( $p < 0.04$  a  $p < 0.005$ ). La hepatotoxicidad constituye un motivo de preocupación significativo en el marco del tratamiento de la enfermedad por VIH con TARGA, debido a su elevada frecuencia intrínseca y a sus diversos factores de riesgo: hepatitis crónica concurrente, infecciones oportunistas, enfermedades subyacentes y sus terapias farmacológicas y factores relacionados con el estilo de vida. Casi todos los agentes antirretrovirales pertenecientes a todas las clases existentes conllevan el potencial para provocar toxicidad hepática, riesgo que aumenta con su uso combinado. La TARGA puede producir un aumento en la hepatotoxicidad debido a una amplia gama de mecanismos: daño directo por la droga, toxicidad mitocondrial, alergia, lipodistrofia, dislipidemia y esteatohepatitis. La TARGA que contiene nevirapina puede ser más hepatotóxica que la que incluye efavirenz y parece haber un papel para los trastornos crónicos hepáticos coexistentes; aunque los datos bibliográficos aún son contradictorios. Si bien la existencia de una enfermedad hepatobiliar concurrente y la posible hepatotoxicidad de las drogas antirretrovirales no representan contraindicaciones para la utilización de un inhibidor no nucleósido, se recomienda un control estricto, especialmente cuando está involucrada la nevirapina.

Artículo completo: [www.siic.info/saludiciencia/145/218.htm](http://www.siic.info/saludiciencia/145/218.htm)  
Extensión aproximada: 16 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.sicisalud.com](http://www.sicisalud.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.

## Caminos de atención seguidos por pacientes pobres que presentan trastornos afectivos

Shoshana Berenson Gorn\*

describe para Salud(i)Ciencia su artículo editado en  
*Revista de Saúde Pública* 39(4):619-626, Ago 2005

México DF, México (especial para SIIC):

En México, la prevalencia global de padecimientos mentales es de 25% y la pérdida de años de vida saludable (AVISA) es de 9%. Los trastornos de ansiedad y los trastornos afectivos son los padecimientos más frecuentes. La distribución de los problemas mentales en la población no es al azar y hay una relación inversa entre nivel socioeconómico y la prevalencia de trastornos. Del mismo modo, la poca disponibilidad de los recursos psiquiátricos y la falta de cobertura aumentan las barreras en el acceso al servicio y el retraso en la búsqueda de atención. Se ha señalado que un importante porcentaje de personas con trastornos mentales acuden en primera instancia a la medicina general; sin embargo, su detección, tratamiento o derivación hacia servicios especializados es insuficiente. Se vio que el uso de servicios especializados se presenta después de todo un proceso de intento de curación que puede iniciar con la automedicación o utilización de remedios caseros, búsqueda de ayuda por parte de familiares o amigos, asistencia a diversos servicios alternativos, y el psiquiatra o el psicólogo se presenta como última opción cuando la gravedad del padecimiento resulta inmanejable. A esta secuencia de contactos de las personas para solucionar sus problemas de salud se la conoce como caminos de la atención. A pesar de la constatación de ese fenómeno y de su trascendencia clínica y asistencial, las rutas seguidas por los pacientes para contactar con los servicios de salud mental rara vez han sido analizadas de modo sistemático. Por lo anterior, el estudio de las trayectorias de atención en la población mexicana con escasos recursos económicos resulta de gran utilidad para pensar en reformas y reestructuraciones de las políticas de salud mental a fin de proponer más opciones de atención y aumentar la capacidad de los usuarios para elegir servicios de salud. **Objetivo:** Describir los caminos de atención seguidos por población adulta que cubre los criterios diagnósticos de trastornos depresivos, distimia y trastorno bipolar y que habita en comunidades pobres de la Ciudad de México. **Material y métodos:** La información se obtuvo mediante una entrevista personal, utilizando un cuestionario estandarizado que incluía secciones de la *Composite International Diagnostic Interview*



(CID) sobre trastornos afectivos y una sección sobre utilización de servicios. Los entrevistados (n = 1 486) fueron seleccionados a partir de una muestra aleatoria, estratificada según las variables socioeconómicas y multietápicas (manzanas, viviendas, individuos). **Resultados:** Un número importante de las personas con trastornos afectivos informaron recurrir tanto a servicios formales como informales de atención. Es importante señalar que los caminos de atención seguidos por hombres y mujeres presentan diferencias importantes que dependen del padecimiento. Sin embargo, un elemento común en estas trayectorias es establecer el primer contacto con un médico general o familiar y concluir con el uso de los recursos proporcionados por las medicinas alternativas o la medicina tradicional mexicana (*folk medicine*). Por ejemplo, los hombres con trastornos depresivos que solicitaron ayuda asistieron en primera instancia a un médico general, posteriormente se acercaron a un especialista en salud mental y al mismo tiempo solicitaron apoyo de un religioso; a continuación buscaron ayuda en la medicina tradicional mexicana, para concluir la trayectoria con algún tratamiento otorgado por médicos alternativos como acupunturistas u homeópatas. **Conclusiones:** El uso entremezclado de diversos sistemas de atención cumple por lo menos dos funciones: 1) permite armar un conjunto de opciones potenciales y así maximizar los recursos curativos con los que se cuenta; 2) permite atender distintos aspectos de una misma enfermedad donde un sólo sistema médico no puede satisfacer la complejidad del evento.

Información adicional en: [www.sicisalud.com/dato/crosic.php/77412](http://www.sicisalud.com/dato/crosic.php/77412)

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.sicisalud.com/lmr/articlav2.htm](http://www.sicisalud.com/lmr/articlav2.htm)

\*SBG se desempeña en el Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente, Tlalpan, México.

## Benefícios da reconstrução microcirúrgica em oncologia

Marcelo Sacramento Cunha\*

describe para Salud(i)Ciencia su artículo editado en  
*Revista da Sociedade Brasileira de Cancerologia* 8(29):20-29, 2005

Salvador, Brasil (especial para SIIC):

Defeitos complexos após ablações cirúrgicas oncológicas podem ser reparados com transplantes microcirúrgicos. Existe uma variedade de áreas doadoras com possibilidade de escolha do tecido a ser transplantado com o objetivo de um melhor resultado estético e funcional. A vascularização do retalho microcirúrgico é superior às suas necessidades e colabora com a maior vascularização do leito receptor. Foram realizados quinze transplantes microcirúrgicos em reconstruções oncológicas de cabeça e pescoço, mama e membros inferiores entre fevereiro de 2003 a janeiro de 2005. A idade dos pacientes variou entre dez e 82 anos (média de 51.73 anos), sendo 12 do sexo masculino e três do feminino. Os pacientes eram brancos em nove casos (60%), negros em quatro casos (26.7%) e pardos em dois casos (13.3%). O tempo cirúrgico total dos procedimentos variou de cinco a 14 h (média de 8.4 h), com tempo da reconstrução variando de quatro a nove horas (média de 5.47 h). O tempo de isquemia do retalho desses procedimentos variou entre uma e três horas (média de 1.62 h). As complicações foram divididas em imediatas (intra-operatórias), recentes (até 21 dias) e tardias (após 21 dias). Foram analisadas complicações relacionadas às reconstruções, divididas em menores (perda parcial do retalho e/ou satisfação parcial do plano pré-operatório) e maiores (perda total do retalho e/ou não satisfação do plano pré-operatório). Em relação às áreas doadoras, foram divididas em menores (com necessidade de re-intervenção cirúrgica) e maiores (deformidade não satisfatória ao cirúrgico ou não aceitável ao paciente).



Os resultados foram classificados como bons (sem complicações), satisfatórios (complicações menores) ou ruins (complicações maiores). Treze retalhos sobreviveram (86.7% de sucesso) e em dois houve perda total. Foram encontradas, em relação à reconstrução, 20% de complicações imediatas, 33.3% de recentes e nenhuma tardia. Em relação à área doadora, foram observadas apenas complicações recentes (33.3%). Os resultados (reconstrução) foram classificados em bons (66.7%), satisfatórios (20%) e ruins (13.3%). Os resultados (áreas doadoras) foram bons (60%), satisfatórios (40%) e ruins (0%). A taxa de sucesso de 86.7% das reconstruções oncológicas de alta complexidade e ausência de morbidades maiores em áreas doadoras favoreceram a sedimentação e credibilidade do procedimento. A presença da microcirurgia confere à equipe de cirurgia oncológica a tranquilidade e possibilidade de grandes e complexas ressecções (outra sem possibilidade de reconstrução) com melhores resultados funcionais e estéticos (qualidade de vida).

Información adicional en: [www.sicisalud.com/dato/crosic.php/74185](http://www.sicisalud.com/dato/crosic.php/74185)

La edición en papel de *Revista da Sociedade Brasileira de Cancerologia* ingresó en la **Biblioteca Biomédica SIIC** en 2003. La revista es indizada en **SIIC Data Bases**.

[www.sicisalud.com/lmr/listamrevhmtm.php/R](http://www.sicisalud.com/lmr/listamrevhmtm.php/R)

\*MSC se desempeña en la Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Bahia, Salvador, Brasil.

## Un nuevo dador de óxido nítrico con propiedades de betabloqueante

Mercedes Villarroya\*

describe para Salud(i)Ciencia su artículo editado en *Cardiovascular Drug Reviews* 23(2):149-160, 2005

Madrid, España (especial para SIIC):

Los nitratos orgánicos son vasodilatadores empleados en el tratamiento de la enfermedad coronaria y la insuficiencia cardíaca congestiva, cuyo uso aisladamente puede llevar a una caída en la resistencia periférica y la presión arterial que dará lugar finalmente, como "efecto rebote", a un incremento de la frecuencia cardíaca. Esto se evita generalmente con la coadministración de un betabloqueante.

Por otra parte, los betabloqueantes son los fármacos más usados para el tratamiento de la hipertensión a largo plazo, aunque su uso implica a menudo un incremento en la resistencia vascular periférica que se suele evitar con la coadministración de un vasodilatador. Parecía lógico por lo tanto pensar que añadir a un betabloqueante como el metoprolol un efecto vasodilatador podría proporcionarle ventajas adicionales. Así pues, se intentó incorporar a la molécula de metoprolol (betabloqueante) grupos funcionales capaces de generar óxido nítrico (NO) en contacto con las células, produciendo por tanto vasodilatación. Entre las moléculas que fueron sintetizadas, se seleccionó el PF9404C.

El PF9404C muestra un efecto vasodilatador, independiente del endotelio, que se debe a la liberación de NO, según se comprobó con experimentos en presencia de hemoglobina (secuestrante de NO) o de ODO (inhibidor de la guanilato ciclasa) que desplazaron hacia la derecha la curva concentración-dependencia de PF9404C en aorta aislada de rata, o en experimentos en los que se midió la producción de GMPc, que es consecuencia de la liberación de NO, en presencia de nuestro compuesto. En comparación con otros dadores de NO, el PF9404C se comporta como los más potentes.

Junto con este efecto vasodilatador, el nuevo compuesto conserva las propiedades betabloqueantes del metoprolol, según se pudo comprobar en experimentos con aurícula izquierda de cobayos estimulada eléctricamente, donde actuaba antagonizando la respuesta al isoproterenol, y en experimentos donde desplazaba radioligandos específicos de receptores betaadrenérgicos.

En un compuesto del tipo del PF9404C es importante determinar su selectividad para distintas arterias y venas con vistas a sus potenciales indicaciones cardiovasculares. Para ello, se llevaron a cabo experimentos en conejo, sobre las arterias aorta, renal, femoral, central de la oreja y las venas porta y safena aisladas, que eran precontraídas con una solución concentrada de K<sup>+</sup> (35 mM), la cual, mediante despolarización de la membrana celular,



abre los canales de calcio operados por voltaje del subtipo L, o con fenilefrina, que induce movilización de calcio desde los depósitos intracelulares. En ambos casos el incremento de la concentración de calcio induce la consiguiente contracción.

El PF9404C mostró unas tres veces mayor potencia que la nitroglicerina para relajar la mayoría de los vasos estudiados, especialmente cuando eran precontraídos con K<sup>+</sup> y mostró cierta selectividad para la arteria renal en comparación con la femoral y central de la oreja, lo que podría implicar un efecto beneficioso al mejorar el flujo sanguíneo renal, que se encuentra disminuido en la insuficiencia cardíaca congestiva y en ciertos tipos de hipertensión.

El fenómeno de la aparición de tolerancia a los nitratos es bien conocido en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, en los que tras su administración continuada se pierde la eficacia del tratamiento dejando a los enfermos desprotegidos ante la isquemia. En nuestro trabajo estudiamos la autotolerancia producida por el PF9404C en comparación con la causada por la nitroglicerina midiendo la relajación de aortas aisladas de rata que eran precontraídas con 35 mM K<sup>+</sup> o fenilefrina 1 μM tras ser preexpuestas al correspondiente compuesto. La autotolerancia inducida por el PF9404C fue unas 20 veces menor que la provocada por la nitroglicerina. La tolerancia cruzada desarrollada por el PF9404C en preparaciones preexpuestas a nitroglicerina fue considerablemente mayor que su autotolerancia.

En resumen, podemos afirmar que el PF9404C es un compuesto que presenta efectos antihipertensivos y cardioprotectores, acciones ejercidas mediante el bloqueo de receptores betaadrenérgicos cardíacos y la vasodilatación. Este último efecto se debe, al menos en parte, a la lenta liberación de NO. Aunque es un dador de NO como la nitroglicerina, tanto su perfil vasodilatador como el mecanismo de desarrollo de tolerancia es diferente.

Información adicional en: [www.sicisalud.com/dato/crosic.php/77486](http://www.sicisalud.com/dato/crosic.php/77486)

La edición en papel de *Cardiovascular Drug Reviews* ingresó en la **Biblioteca Biomédica SIIC** en 2003. La revista es indizada en Scientific Reviews, Index Medicus, Excerpta Medica, Reference Update, BIOSIS, Science Citation Index, Scisearch, Research Alert y **SIIC Data Bases**.

[www.sicisalud.com/tit/pp\\_distinguidas\\_C.htm#Cardiovascular Drug Reviews](http://www.sicisalud.com/tit/pp_distinguidas_C.htm#Cardiovascular Drug Reviews)  
\*MV se desempeña en la Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Madrid, Madrid, España.

## Repercussões obstétricas e perinatais do tabagismo (ativo e/ou passivo) na gravidez

Mary Uchiyama Nakamura\*

describe para Salud(i)Ciencia su artículo editado en *São Paulo Medical Journal* 122(3):94-98, May 2004

San Pablo, Brasil (especial para SIIC):

No Brasil, o Instituto Nacional do Câncer (INCA) estima que um terço dos adultos fumam e que as mulheres representam uma parcela bastante significativa. Noventa por cento delas tornam-se dependentes precocemente, entre 15 e 19 anos, com pico de incidência entre 20 e 49 anos, período reprodutivo. O maior consumo é registrado entre brasileiras das classes sócio-econômica e cultural menos favorecidas. Nas últimas décadas eleva-se o interesse em saúde pública no que concerne à análise dos malefícios causados às pessoas não tabagistas que, no entanto, inalam fumaça de cigarro ambiental –fumantes passivos–, e revelam que apresentam risco aumentado de desenvolver câncer pulmonar. No ciclo gravídico-puerperal sabe-se que o hábito de fumar eleva os índices de abortamento, gestação ectópica, crescimento fetal restrito (intercorrência dose-dependente), amniorrexe prematura, prematuridade, óbito fetal, conceito de baixo peso e de comprometimento da vitalidade ao nascer. Entretanto, repercussão do tabagismo passivo em serviços de pré-natal tem sido pouco enfatizada. Diante disso, objetivamos avaliar as principais repercussões obstétricas e perinatais do tabagismo ativo, passivo ou misto, na maternidade de um serviço público, em São Paulo. Foram entrevistadas 758 pacientes sobre o tabagismo previamente à alta da maternidade. O grupo de estudo constituiu-se de 42 fumantes ativas, 272 passivas e 108 que associavam as duas condições anteriores, enquanto o grupo controle incluiu 336 mulheres não fumantes. Observou-se elevada incidência de tabagismo na gravidez (55.7%) incluindo fumantes ativas (5.5%), passivas (35.9%) e ativas mais passivas (14.3%). As pacientes dos grupos fumantes ativas e ativas mais passivas mostraram-se com idade (cerca de 3.5 anos superior) e paridade superiores em relação às não fumantes e fumantes passivas. Estas últimas eram primíparas numa proporção 20% superior aquelas. Quanto à escolaridade, as fumantes ativas apresentavam menor grau de instrução. Embora não tenha sido observada maior incidência de abortamento na gestação atual, as fumantes ativas apresentavam frequência de abortos prévios



estatisticamente superior. Cinquenta por cento delas relataram antecedente de curetagem anterior, enquanto que nas não fumantes, esta ocorrência foi de 20%. Quanto à via de parto, não observamos diferença significante em relação à incidência de cesárea (cerca de 20%) nos diferentes grupos analisados. As médias e os desvios-padrão da idade gestacional (cerca de 38 semanas), no parto, não mostraram diferença estatisticamente significante. A incidência de recém-nascidos de baixo peso foi significativamente maior nos grupos de fumantes ativas (8.1%) e ativas mais passivas (16.7%). Em relação à adequação do peso para a idade gestacional, não observamos significância estatística na amostra analisada. Em todas as variáveis, consideramos p < 0.05, critério para a significância estatística. As influências do tabagismo materno no feto abrem um capítulo à parte em relação às consequências do fumo sobre a saúde. O conceito não é um fumante passivo qualquer que inala fumaça de cigarro involuntariamente em um ambiente aéreo, é um ser altamente vulnerável, numa fase de risco para o seu desenvolvimento. A gestante quando fuma não expõe seu feto apenas aos componentes da fumaça do cigarro que cruzam a placenta, mas também a alterações na oxigenação e metabolismo placentários e a mudanças no seu próprio metabolismo secundárias ao tabagismo. Os prejuízos do tabagismo ativo e passivo devem ser enfatizados à gestante durante o pré-natal, período oportuno para a realização de campanhas antitabagistas mais efetivas.

Información adicional en: [www.sicisalud.com/dato/crosic.php/61058](http://www.sicisalud.com/dato/crosic.php/61058)

La edición en papel de *São Paulo Medical Journal* ingresó en la **Biblioteca Biomédica SIIC** en 1998. La revista es indizada en Medline, Lilacs (Bireme), Scielo y **SIIC Data Bases**.

[www.sicisalud.com/tit/pp\\_distinguidas\\_S.htm#Sao Paulo Medical Journal](http://www.sicisalud.com/tit/pp_distinguidas_S.htm#Sao Paulo Medical Journal)  
\*MUK se desempeña en el Hospital Municipal Vereador José Storopoli, San Pablo, Brasil.

## Consecuencias terapéuticas de la elección entre diferentes esquemas de clasificación del riesgo de ictus en fibrilación auricular

Pedro Laguna\* describe para Salud(i)Ciencia su artículo editado en *Academic Emergency Medicine* 12(9):828-834, Sep 2005

Madrid, España (especial para SIIC):

La fibrilación auricular (FA) es un factor de riesgo de embolismo arterial, que en el 90% de los casos se manifiesta como ictus isquémico. La probabilidad de ictus se multiplica por 17.6 en pacientes con FA asociada a valvulopatía mitral y por 5.6 en aquellos con FA no valvular (FANV). Sin embargo, el riesgo varía ampliamente en pacientes con FANV, dependiendo de si se asocian o no a la arritmia determinados factores de riesgo. Se han propuesto varios esquemas para la estratificación del riesgo de ictus asociado a FANV, obtenidos a partir de ensayos clínicos sobre anticoagulación en FA, que contienen significativas diferencias en cuanto a los factores de riesgo que consideran. La anticoagulación y los antiagregantes reducen el riesgo de ictus un 65% y un 20%, respectivamente, y la anticoagulación lo reduce un 45% respecto de la antiagregación. Sin embargo, la anticoagulación conlleva una mayor probabilidad de producir hemorragias. Por tanto, es crucial identificar los pacientes con FANV que tienen riesgo elevado de ictus y que se beneficiarían del tratamiento anticoagulante, frente a aquellos con un riesgo lo suficientemente bajo como para emplear antiagregantes y evitar así los peligros de la anticoagulación. El objetivo principal fue determinar el impacto de la elección entre cuatro esquemas de estratificación del riesgo de ictus en el número de pacientes elegibles para anticoagulación en una población no seleccionada, como es la que acude a los servicios de urgencia hospitalarios. El GEFAUR fue un estudio prospectivo, multicéntrico, observacional, realizado en los servicios de urgencia de hospitales del Sistema Nacional de Salud, en Madrid (España), durante un periodo de dos meses. Se incluyeron todos los pacientes mayores de 14 años que fueron atendidos en el área médica de los servicios de urgencias de los hospitales participantes, cuando se demostraba FA en su electrocardiograma y no tenían enfermedad valvular cardíaca. Se consideraron cuatro esquemas de estratificación del riesgo de ictus en pacientes con FANV: el *Atrial Fibrillation Investigators* (AFI), el *Stroke Prevention in Atrial Fibrillation* (SPAF), el CHADS2 y el *Sixth Consensus on Antithrombotic Therapy of the American College of Chest Physicians* (ACCP). Se incluyeron 1 220 pacientes con FANV, en los que se detectaron los siguientes factores de riesgo para ictus: 83.7% (1 021 pacientes) con edad > 65 años, 55.9% (682) con edad > 75 años, 60.5% (738) con antecedentes de hipertensión arterial, 22.7% (277) con antecedentes de diabetes mellitus,



21.7% (265) con fracción de eyección reducida o insuficiencia cardíaca, 20.8% (254) con antecedentes de cardiopatía isquémica, 16.8% (205) con presión arterial sistólica > 160 mm Hg y 16% (195) con antecedentes de ictus.

En general, no se observó concordancia entre los esquemas de estratificación en la estimación del riesgo de ictus (bajo, medio y alto), a excepción de una concordancia moderada entre AFI y ACCP ( $k = 0.52$ ). Se comparó también la proporción de pacientes clasificados por los diferentes esquemas dentro del grupo de bajo riesgo, es decir, aquellos susceptibles de hacer profilaxis con antiagregantes en lugar de anticoagulantes. El esquema

AFI clasificó un 8.3% (101 pacientes) como de bajo riesgo, frente a un 20.8% (234) del SPAFF, un 41.9% (511) del CHADS2 y un 7.5% (91) del ACCP. Se observó una concordancia muy buena en la estimación del riesgo entre AFI y ACCP ( $k = 0.91$ ), sólo moderada entre AFI y SPAF ( $k = 0.45$ ) y entre CHADS2 y SPAFF ( $k = 0.47$ ), y débil entre AFI y CHADS2 ( $k = 0.22$ ). La conclusión principal del estudio es que la concordancia entre los cuatro esquemas en la clasificación de los pacientes en grupos de riesgo (alto, medio y bajo) de ictus asociado a FANV es prácticamente inexistente, a excepción de una concordancia moderada entre AFI y ACCP. Cuando esta falta de concordancia se traslada a la práctica clínica y se analiza la clasificación de los pacientes en dos grupos, con riesgo bajo (susceptibles de antiagregación) y con riesgo moderado a alto (con indicación de anticoagulación), la disparidad en la clasificación lleva a que la anticoagulación esté indicada entre el 91.7% de los casos si se aplica el esquema AFI y el 58.1% si se utiliza CHADS2, lo que equivale a anticoagular a un tercio más de los pacientes si se sigue el primero respecto del segundo. Así, la elección del esquema tiene implicaciones sustanciales en la incidencia de ictus, de complicaciones hemorrágicas y en el consumo de recursos sanitarios.

Información adicional en: [www.sicisalud.com/dato/crosic.php/77449](http://www.sicisalud.com/dato/crosic.php/77449)

La edición en papel de *Academic Emergency Medicine* ingresó en la **Biblioteca Biomédica SIIC** en 2005. La revista es indizada en *Current Contents*, *Embase*, *Medline*, *Research Alert*, *Science Citation Index* y *SIIC Data Bases*. [www.sicisalud.com/tit/pp\\_distinguidas\\_A.htm#Acad Emerg Med](http://www.sicisalud.com/tit/pp_distinguidas_A.htm#Acad Emerg Med)

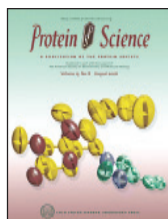
\*PL se desempeña en el Hospital Universitario Puerta de Hierro, Madrid, España.

## Identificación de antígenos relevantes en la interacción entre *M. tuberculosis* y células blanco

Javier Eduardo García Castañeda\* describe para Salud(i)Ciencia su artículo editado en *Protein Science* 14(9):2236-2245, Sep 2005

Bogotá, Colombia (especial para SIIC):

El desciframiento total del genoma de *M. tuberculosis* es un paso importante en el estudio de la biología de la micobacteria y ha permitido conocer la secuencia de aminoácidos de una gran cantidad de proteínas que pueden ser relevantes para su supervivencia. En este contexto es de gran importancia estudiar y conocer la función de cada una de estas proteínas, lo que implica un gran reto para la comunidad científica. Nuestro trabajo está encaminado a identificar las proteínas de *M. tuberculosis* que son importantes en los procesos de interacción, unión e infección a células humanas susceptibles. Nuestra aproximación experimental consiste en realizar una selección de proteínas clasificadas en el genoma como de membrana, y mediante una serie de tamizajes poder identificar aquellas proteínas relevantes para estudios de unión a líneas celulares humanas. El primer criterio fue seleccionar las proteínas que son exclusivas del complejo de *M. tuberculosis*, esto se hizo mediante la búsqueda de homología de secuencias de las proteínas del genoma con las consignadas en las bases de datos. El segundo paso fue confirmar si el gen que codifica la proteína estaba presente en el genoma de la cepa H37Rv de *M. tuberculosis*, si realmente era exclusivo del complejo de *M. tuberculosis*, si se transcribía, lo que se determinó mediante técnicas de biología molecular. Con programas de predicción de epítopes se diseñaron secuencias peptídicas derivadas de diferentes regiones de cada una de las proteínas seleccionadas y se sintetizaron químicamente péptidos poliméricos que fueron inoculados en cabros para obtener anticuerpos policlonales y determinar si estos sueros reconocían la proteína nativa en el lisado de *M. tuberculosis* por ensayos de *Western blot*. También estos sueros fueron utilizados en ensayos de microscopía inmunoelectrónica para conocer la localización de las proteínas en la micobacteria. Se sintetizaron químicamente péptidos de 20 aminoácidos de tal forma que abarcaran toda la secuencia de las proteínas seleccionadas, estos péptidos fueron purificados por HPLC-PR y caracterizados por espectrometría de masas MALDI-TOF. Se realizaron ensayos de unión a líneas celulares humanas U937 y A549 que son susceptibles a infección por *M. tuberculosis*. Los ensayos de unión permitieron identificar péptidos que se unen espe-



cíficamente a estas células y de forma saturable, además encontramos que se unen específicamente a proteínas de membrana de las células. El estudio comenzó con 500 candidatos y hasta el momento hemos seleccionado 12 proteínas, de las cuales tres han sido informadas en la literatura: Rv25365, Rv1510c6 y Rv2004c7. Nosotros identificamos las regiones de unión de la proteína Rv2536 a estas líneas celulares humanas, donde en la región C-terminal encontramos los péptidos 11206 y 11207 que se unen específicamente a células U937 y los péptidos 11207 y 11208 a células A5495. El péptido 11207 se une específicamente a proteínas de membrana de peso molecular de 50 kDa (células U937) y 45 kDa (células A549). A partir de estos hallazgos consideramos importante evaluar si estas secuencias peptídicas son relevantes en ensayos de inhibición de la invasión de *M. tuberculosis in vitro* y estudiar sus propiedades inmunogénicas. Finalmente, explorar la posibilidad de que estas secuencias puedan ser consideradas como candidatos para el desarrollo de métodos inmuno-profilácticos contra *M. tuberculosis*. Nuestra aproximación experimental fue aplicada a diferentes patógenos como los virus (de la hepatitis C, del papiloma y de Epstein-Barr), bacterias (*M. tuberculosis*) y parásitos como *P. falciparum* y *P. vivax*. Hasta el momento se identificaron secuencias peptídicas derivadas de proteínas de estos patógenos que han sido consideradas relevantes en los procesos de infección y que además contienen secuencias informadas como epítopes B y T. Algunas han sido utilizadas en estudios inmunogénicos protectores en el modelo animal (principalmente *P. falciparum*) con alentadores resultados.

Información adicional en: [www.sicisalud.com/dato/crosic.php/77409](http://www.sicisalud.com/dato/crosic.php/77409)

La edición en papel de *Protein Science* ingresó en la **Biblioteca Biomédica SIIC** en 2003. La revista es indizada en *Science Citation Index*, *Embase*, *Index Medicus*, *Medline*, *Medlars* y *SIIC Data Bases*. [www.sicisalud.com/tit/pp\\_distinguidas\\_P.htm#Protein Science](http://www.sicisalud.com/tit/pp_distinguidas_P.htm#Protein Science)

\*JEGC se desempeña en la Fundación Instituto de Inmunología de Colombia, Bogotá, Colombia.

## Estrategia para la optimización de la expresión de genes terapéuticos en linfomas T

Paula Ruybal\* describe para Salud(i)Ciencia su artículo editado en *International Immunopharmacology* 5(12):1685-1692, Nov 2005

Buenos Aires, Argentina (especial para SIIC):

Numerosos grupos de investigación alrededor del mundo se encuentran evaluando protocolos de terapia génica para el tratamiento de diferentes enfermedades. Entre éstas se encuentra el cáncer, que luego de las enfermedades cardiovasculares representa la segunda causa de muerte en la población mundial.

Un punto que presenta dificultad al momento de la evaluación de protocolos de terapia génica para el tratamiento de linfomas derivados de linfocitos T es el nivel máximo que alcanza la expresión del transgén de interés. Este problema se presenta principalmente cuando dicho gen se encuentra bajo la dirección de un promotor viral. Los promotores virales, y en especial el promotor temprano del citomegalovirus (CMV), son comúnmente utilizados para la expresión de transgenes terapéuticos debido a que están ampliamente estudiados, caracterizados, forman parte de los principales vectores de expresión para eucariotas y particularmente porque, en general, presentan una fuerte actividad promotora en casi todo el espectro de células de mamíferos. Sin embargo, los linfomas T se encuentran exentos de esta particularidad.

En el presente trabajo estudiamos la actividad del promotor del CMV en tres líneas celulares derivadas de linfomas T murinos (LBC, EL4 y BW5147) en condición basal y bajo la influencia de los activadores de la transcripción PMA (*Phorbol-12-myristate-13-acetate*), IO (ionomicina) o ambos. A tal fin utilizamos el gen reportero de la proteína verde fluorescente (GFP) cuyo nivel de expresión puede ser monitoreado fácilmente mediante citometría de flujo. Las tres líneas celulares fueron transfectadas mediante electroporación y la expresión de la



GFP fue evaluada en células transfectadas de manera tanto estable como transiente (según si el material genético incorporado se integró o no al genoma, respectivamente).

En todos los casos, el nivel de expresión de la GFP se vio estadísticamente aumentado al agregar los activadores PMA o IO. Este aumento fue mayor para las líneas celulares EL4 y LBC y menor para la BW5147.

Estos estudios demuestran que la actividad de un promotor viral puede ser incrementada frente a la adición de PMA, IO o ambos, lo cual sugiere que la expresión de transgenes terapéuticos puede ser optimizada mediante el uso de activadores de transcripción.

Esto representa una estrategia para la optimización de la expresión de genes terapéuticos en protocolos de terapia génica evaluados en sistemas conflictivos tales como los linfomas derivados de linfocitos T.

Información adicional en: [www.sicisalud.com/dato/crosic.php/77408](http://www.sicisalud.com/dato/crosic.php/77408)

La edición en papel de *International Immunopharmacology* ingresó en la **Biblioteca Biomédica SIIC** en 2005. La revista es indizada en *Cambridge Scientific Abstracts*, *Chemical Abstracts*, *Current Awareness in Biological Sciences*, *Current Contents (Life Sciences, Clinical Medicine)*, Elsevier Biobase, Excerpta Medica, Medline, Pascal/CNRS, Science Citation Index, Scopus y **SIIC Data Bases**.

[www.sicisalud.com/tit/pp\\_distinguidas\\_1.htm#Int Immunopharmacol](http://www.sicisalud.com/tit/pp_distinguidas_1.htm#Int%20Immunopharmacol)

\*PR se desempeña en el Centro de Estudios Farmacológicos y Botánicos, CEFYBO-CONICET, Buenos Aires, Argentina.

## Fatores de risco para óbito na histoplasmoze disseminada associada à síndrome da imunodeficiência adquirida

Geraldo Silva Junior\* describe para Salud(i)Ciencia su artículo editado en *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 74(4):600-603 Abr, 2006

Fortaleza, Brasil (especial para SIIC):

A histoplasmoze disseminada é uma doença endêmica no Brasil, sendo uma doença definidora de sida desde 1987, segundo critérios do CDC (*Centers for Disease Control and Prevention*). Existem poucos estudos a respeito dos fatores associados a uma maior mortalidade nos pacientes com sida e histoplasmoze disseminada. Estudos anteriores encontraram como fatores associados ao óbito a presença de níveis séricos de creatinina acima de 2.1 mg/dl, albumina sérica menor que 3.5 g/dl, dispnéia, plaquetas abaixo de 100 000/mm<sup>3</sup> e níveis de desidrogenase láctica (LDH) acima de 2 vezes o limite superior da normalidade. Acredita-se que vários outros fatores podem estar associados a uma maior mortalidade na histoplasmoze disseminada. Recentemente realizamos um estudo com pacientes do nordeste do Brasil para a determinação destes fatores de risco. Os resultados deste estudo foram publicados no *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, publicação da Sociedade Americana de Medicina Tropical e Higiene, uma das mais importantes revistas do mundo na área de doenças infecciosas e parasitárias (edição de abril de 2006). Foram identificados os seguintes fatores de risco independentes para óbito: a presença de hemoglobina menor que 8 g/dl, aspartato aminotransferase (AST) maior que 2.5 vezes o normal, insuficiência respiratória e insuficiência renal aguda. É importante que todo paciente com sida e histoplasmoze disseminada no qual sejam identificados estes fatores sejam tratados mais agressivamente. Este estudo foi realizado no período de janeiro de 1995 a janeiro de 2004, no Hospital São José de Doenças Infecciosas, instituição de referência no Estado do Ceará, Brasil. Foi realizada revisão dos prontuários médicos de 164 pacientes HIV-positivos com diagnóstico confirmado de histoplasmoze disseminada internados no período do estudo. Foram estudados os seguintes aspectos: tempo de doença antes da admissão, manifestações clínicas e testes laboratoriais na admissão, antes do tratamento antifúngico (dados obtidos entre 7 dias antes e sete dias após a admissão). Insuficiência renal, insuficiência respiratória e sepsis foram definidas de acordo com dados da literatura. Foram comparados os dados dos pacientes que foram a óbito com os que sobreviveram. Analisaram-se quais fatores presentes na admissão e/ou durante o internamento que estavam associados a um maior risco de mortalidade. A análise estatística foi feita através dos programas SPSS versão 10 e Epi-Info versão 6.04b. Foi realizada análise univariada e multivariada para a determinação dos fatores associados ao óbito. A razão sexo masculino:feminino foi de 4:1, sendo a média de idade de 34.2 ± 8.19 anos. O diagnóstico de histoplasmoze foi baseado na identificação do *Histoplasma capsulatum* no aspirado de medula óssea (81.1%), no sangue periférico (79.5%), na cultura do aspirado medular (47.8%) e no exame histopatológico de diferentes tecidos (57.9%). Todos os pacientes apresentavam manifestações sistêmicas. A média de duração da doença antes da internação foi de 1.9 ± 2.5 meses nos sobreviventes e 2.2 ± 2.9 meses nos que foram a óbito, sendo esta diferença não-significativa. Manifestações não-



usuais foram histoplasmoze cerebral e pericardite. Do total de 164 pacientes, 52 apresentaram insuficiência respiratória, dos quais 34 (65.4%) foram a óbito; 16 pacientes tinham sepsis, dos quais 14 (87.5%) foram a óbito; e 97 tinham insuficiência renal aguda, dos quais 39 (42.2%) morreram. Através da análise estatística univariada foram identificados os seguintes fatores associados ao óbito: diarreia, alterações neurológicas, níveis plasmáticos de hemoglobina menor que 8 g/dl, uréia sérica acima de 2 vezes o limite superior da normalidade, creatinina sérica acima de 1.5 vezes o limite superior da normalidade e aspartato aminotransferase (AST) acima de 2.5 vezes o limite superior da normalidade. Os pacientes com estes fatores na admissão apresentaram um risco mais elevado de irem a óbito. A presença destas alterações na admissão hospitalar indicam uma maior gravidade do quadro. Outros fatores, presentes em algum momento durante a internação, que se mostraram associados a uma maior mortalidade foram insuficiência respiratória, sepsis e insuficiência renal aguda. Um fato interessante, porém sem uma explicação lógica, foi o achado de uma menor mortalidade entre os pacientes heterossexuais. A análise multivariada mostrou como fatores independentes para óbito a presença de hemoglobina menor que 8 g/dl (OR = 3.8; IC 95% = 1.4-10.5, p = 0.008), aspartato aminotransferase (AST) maior que 2.5 vezes o normal (OR = 1.0; IC 95% = 1.001-1.005, p = 0.007), insuficiência renal aguda (OR = 2.96; IC 95% = 1.24-7.06, p = 0.015) e insuficiência respiratória (OR = 12.2; IC 95% = 4.4-33.3, p = 0.01). Este estudo teve algumas limitações para a identificação de outros possíveis fatores de risco para óbito, devido ao tamanho reduzido da amostra, o caráter retrospectivo e à falta de alguns dados nos prontuários de alguns pacientes. A principal contribuição do estudo está na identificação de anormalidades laboratoriais que estão significativamente associadas ao óbito neste grupo de pacientes. O reconhecimento precoce destas alterações deve levar à instituição de um tratamento mais agressivo dos pacientes que estiverem em maior risco de óbito. A presença de baixos níveis de hemoglobina, aumento de aspartato aminotransferase (AST), insuficiência renal aguda e insuficiência respiratória são fatores independentes associados a uma maior mortalidade em pacientes com sida e histoplasmoze disseminada. Este foi o primeiro estudo a identificar os fatores de risco para óbito em pacientes com sida e histoplasmoze disseminada no Brasil. São necessários futuros estudos para a identificação de fatores de risco adicionais.

Información adicional en: [www.sicisalud.com/dato/crosic.php/82766](http://www.sicisalud.com/dato/crosic.php/82766)

La edición en papel de *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* ingresó en la **Biblioteca Biomédica SIIC** en 2003. La revista es indizada en **SIIC Data Bases**. [www.sicisalud.com/lmr/listamrevhtm.php/A](http://www.sicisalud.com/lmr/listamrevhtm.php/A)

\*GSJ se desempeña en el Hospital São José de Doenças Infecciosas, Fortaleza, Brasil.

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.

## Reacción sistémica tras la administración subcutánea de insulina lispro

Mercedes Ramírez Hernández

Servicio de Alergología, Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, El Palmar, España

### Introducción

En los últimos años, con el desarrollo de nuevos análogos de la insulina humana, la incidencia de reacciones alérgicas frente a esta hormona ha disminuido. La insulina lispro es una insulina sintética que difiere de la humana por la inversión lisina 28-prolina 29, lo que en teoría le confiere menor capacidad inmunogénica. Presentamos el caso de un paciente que desarrolló una reacción sistémica tras la administración de insulina lispro.

### Caso clínico

Varón de 16 años de edad, diagnosticado con diabetes mellitus tipo 1 dos años antes, en tratamiento con insulina lispro protamina. En varias ocasiones había presentado reacción local inmediata, consistente en un habón eritematoso y pruriginoso tras la administración subcutánea del fármaco que se resolvía espontáneamente.

Acude al servicio de urgencias de nuestro hospital luego de la aparición de una reacción urticariforme generalizada 5 minutos después de la inyección subcutánea de insulina lispro. La erupción cedió tras la administración de antihistamínicos y corticoides por vía intramuscular, el resto de la exploración física fue normal. El estudio de laboratorio efectuado en el servicio de urgencias resultó normal. Después de la premedicación con corticoides y antihistamínicos se inició tratamiento con insulina regular que fue bien tolerada, manteniendo buenos controles de glucemia.

Tras discutir el caso con el paciente, su padre y el endocrinólogo, y previo consentimiento informado, se practicó estudio alergológico. El prick test resultó positivo para insulina regular NPH (7 x 7 mm) y protamina (6 x 6 mm), obteniéndose resultado dudoso con insulina lispro (4 x 3 mm) (figura 1). La intradermorreacción con insulina lispro fue positiva (pápula de 20 x 20 mm). En el estudio de laboratorio (practicado a posteriori) se obtuvo una IgE total de 454 kU/l, IgE específica (CAP Pharmacia System) frente a insulina humana de 1.09 kU/l (clase 2) y frente a protamina de 2.25 kU/l (clase 2).

Dado el mejor perfil farmacocinético de la insulina lispro, y previa indicación del endocrinólogo, se realizó un protocolo de desensibilización rápida con esta droga (desde 0.5 a 8 UI, duplicando la dosis cada hora, bajo protección con antihistamínicos) que el paciente toleró sin reacción sistémica, aunque refirió prurito difuso leve (sin lesiones) al aumentar la dosis. Se mantuvo tratamiento con insulina lispro, y se aconsejó la toma de desloratadina 5 mg por la mañana, y fexofenadina 180 por la noche, más adrenalina inyectable en caso necesario. En revisiones posteriores refirió lesiones urticarianas en relación con alguna de las dosis.

### Discusión

La insulina está compuesta por dos cadenas (alfa y beta) unidas por un puente disulfuro junto con una cadena de aminoácidos denominada péptido C. Existen en el mercado diferentes tipos de insulina: insulina humana (NPH, insulina regular, etc.), insulina bovina, insulina porcina y nuevos análogos recombinantes (tales como lispro, aspart e insulina glargina).

La administración de insulina a un individuo induce normalmente la síntesis de anticuerpos antiinsulina de varias clases, incluyendo IgG, IgM e IgE, aun sin que se presenten manifestaciones clínicas. Las reacciones adversas a la insulina se pueden clasificar en:<sup>1,2</sup>

Reacciones locales: son las más frecuentes y suelen aparecer entre 1 y 4 semanas después de iniciar el tratamiento. Las más habituales son las inmediatas que están mediadas por IgE y que suelen aparecer varios minutos tras la inyección. Consisten en una reacción indurada, eritematosa y pruriginosa en la zona de la aplicación. Sin embargo, también se pueden presentar reacciones intermedias y retardadas varias horas tras la inyección.

Reacciones sistémicas: son poco habituales y están mediadas por IgE. Generalmente suelen ir precedidas por reacciones locales y aparecer en pacientes que realizan interrupciones temporales del tratamiento. Se pueden presentar como urticaria, angioedema, broncoespasmo e incluso shock anafiláctico.

**Participaron en la investigación:** José D. López Sánchez, José M<sup>o</sup> Negro Alvarez, Servicio de Alergología, Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, El Palmar, España.

Resistencia: la respuesta metabólica a la insulina está disminuida.

Lipoatrofia: consiste en la pérdida del tejido celular subcutáneo en la zona de aplicación de la insulina.

Existen una serie de factores que aumentan el riesgo de reacciones a la insulina:<sup>3</sup> atopia, factores personales (edad, HLA, etc.), modo de administración, propiedades de la insulina (pureza, pH, agentes contaminantes, aditivos, origen, etc.).

Las reacciones locales suelen desaparecer espontáneamente en el curso de tres o cuatro semanas, aunque en ocasiones es necesario administrar antihistamínicos o incluso esteroides previamente a la inyección.

En cuanto a las reacciones sistémicas, el tratamiento dependerá del cuadro clínico que presente el paciente. En el caso de que la inyección se haya producido en las últimas 48 horas, se administrará la última dosis de insulina que fue tolerada por el paciente.<sup>3</sup> Si la inyección fue administrada más de 48 horas antes se revalorará la necesidad de insulina, llevándose a cabo un protocolo de desensibilización en caso necesario.<sup>4</sup>

El 80% de los pacientes tratados con insulina bovina o porcina desarrollaban IgE específica. La prevalencia de reacciones alérgicas ha disminuido sustancialmente con el uso de insulina humana recombinante.<sup>5</sup> Para desarrollar análogos de la insulina humana con mejores propiedades farmacocinéticas que ésta, ha sido necesario modificar la secuencia de aminoácidos.<sup>6</sup> La insulina lispro protamina es insulina lispro que lleva asociada protamina en la composición. La insulina lispro es un nuevo análogo sintético de la insulina humana de acción rápida con posiciones invertidas lisina 28-prolina 29 en la porción carboxiterminal de la cadena beta, lo que le confiere una estructura terciaria diferente a la de la insulina humana, por lo que se considera de menor capacidad antigénica que la insulina humana.<sup>7,8</sup> La protamina es un aditivo que forma complejos con la insulina para prolongar su efecto terapéutico, que a su vez puede inducir sensibilización mediada por IgE hasta en el 50% de los casos.<sup>9</sup>

Presentamos el caso de un paciente que desarrolló una reacción sistémica dependiente de IgE tras la administración de un análogo de la insulina humana. La desensibilización practicada en la fase aguda permitió mantener el mismo esquema de tratamiento.

Los autores no manifiestan "conflictos de interés".

### Bibliografía

1. Reacciones adversas a la insulina. Subiza J, Barjau C, González P, Feliu A. Clínica Subiza. Disponible en: <http://www.clinicasubiza.com/htm/reaccionesadversasala-insulina.htm>.
2. Richardson T, Kerr D. Skin-related complications of insulin therapy: epidemiology and emerging management strategies. *Am J Clin Dermatol* 2003; 4(10):661-7.
3. Vervloet D, Pradal M, Castelain M. Hormones. En: *Drug Allergy*. Vervloet D, Pradal M & Castelain M Eds. Pharmacia 1998: 230-4.
4. Barranco R, Herrero T, Tornero P y col. Systemic allergic reaction by a human insulin analog. *Allergy* 2003; 58(6):536-7.
5. Castera V, Dutour-Meyer A, Koeppel M, Petitjean C, Darmon P. Systemic allergy to human insulin and its rapid and long acting analogs: successful treatment by continuous insulin lispro infusion. *Diabetes Metab* 2005; 31(4):391-400.
6. Fineberg SE, Huang J, Brunelle R. Effect of long-term exposure to insulin lispro on the induction of antibody response in patients with type I or type II diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26(1):89-95.
7. Eapen SS, Connor EL, Gern JE. Insulin desensitization with insulin lispro and an insulin pump in a 5-year-old child. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2000; 85:395-7.
8. Sokup A, Swiatkowski M, Tyloch M, Szymanski W. Insulin lispro as an alternative for insulin Humulin U in the treatment of an obese gestational diabetic woman with allergy to Humulin U. Case report. *Przegl Lek* 2005; 62(4):260-1.
9. Bollinger ME, Hamilton RG, Wood RA. Protamine allergy as a complication of insulin hypersensitivity: a case report. *Allergy Clin Immunol* 1999; 104(2):462-5.



Figura 1. Prick test realizado con insulina lispro. Pápula de 4 x 3 mm.