

Revisión sobre carcinoma vesical de células pequeñas

Small cell bladder carcinoma

Complejo Hospitalario de Zamora, Zamora, España



Artículo breve escrito por el autor para la edición en papel. El artículo amplio se publica en SIIC En Internet: www.siicalud.com/des/des048/06605000.htm



Nicolás Cruz Guerra, Columnista Experto de SIIC
Facultativo Especialista de Área, Complejo Hospitalario de Zamora, Zamora, España
Página del autor: www.siicalud.com/dato/dat048/06605000a.htm

Abstract

Small cell carcinoma comprises 0.5%-0.7% of the total amount of malignant tumors from the urinary bladder. There are three main theories regarding its histogenesis: derivation from some particular neuroendocrine cells; metaplasia which starts from other high-grade malignant neoplasms; or stem cells origin. Clinical manifestations, imaging, and cystoscopy have no specificity. Three histopathological types have been described, sometimes coexisting with another different local neoplasm (usually transitional carcinoma). The anatomicopathological diagnosis relies on immunohistochemical techniques which detect the expression of several markers. Up to 94% and 56%-67% of the cases present at diagnosis, muscular invasion and metastases, respectively. Mean five-year survival is 8%. Prognosis has been generally linked to the present clinical stage, although there is probability of pre-diagnosis micrometastases, even with apparent confined disease. Surgery without complementary therapy has provided unsatisfactory outcomes. The most generalized option is a combination of surgery plus cisplatin-based chemotherapy. Association of radiotherapy with antineoplastic agents (without radical surgery), as an attempt for bladder preservation, also seems to offer reliability.

Key words: radiotherapy, antineoplastic agents, surgery, bladder, small cell carcinoma

El carcinoma de células pequeñas (CCP) es una neoplasia que puede aparecer en el tracto urinario, aunque ésta no es su localización más frecuente. La mayor parte asienta en la vejiga,¹ si bien supone un 0.5% a un 0.7% del total de tumores malignos de este órgano.^{2,3} La primera descripción en la literatura corresponde a 1975. La casuística publicada refleja una incidencia predominante en el sexo masculino (5.1:1) y una media de edad de 68 años.⁴

Histogénesis

El origen de estas neoplasias es controvertido, en este contexto se han formulado tres teorías principales⁵ acerca de su histogénesis:

a) Derivación a partir de determinadas células neuroendocrinas, situadas cerca de la lámina basal de los endotelios, constituyentes del denominado sistema APUD⁶ (acrónimo anglosajón de *amine precursor uptake and decarboxylation*). Las células APUD, caracterizadas por poseer densos gránulos neurosecretorios intracitoplasmáticos, también fueron identificadas en el carcinoma de células pequeñas vesical.⁷ Esta teoría, no obstante, queda cuestionada ante la evidencia de casos en los que coexiste este tipo de neoplasia junto a un carcinoma transicional (CT).⁵

b) Metaplasia surgida a partir de otras neoplasias malignas de alto grado. Esta teoría explicaría aquellos casos de coexistencia de otros tipos histopatológicos neoplásicos asociados al CCP.⁸

c) Origen a partir de una célula madre pluripotencial.² Esta teoría permitiría explicar la coincidencia de neoplasias de diferente estirpe

Resumen

El carcinoma de células pequeñas supone 0.5% a 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.

Palabras clave: carcinoma de células pequeñas, vejiga, cirugía, agentes antineoplásicos, radioterapia

histológica, así como el carácter heterogéneo puesto de manifiesto al analizar los patrones de tinción inmunohistoquímica del CCP.

A pesar de la baja frecuencia descrita (14%) de carcinoma *in situ*,¹ se ha sugerido para el CCP la posibilidad de un origen urotelial, si se toma como base el alto porcentaje de expresión de citoqueratina: positividad de CAM 5.2 en un 64% de los casos.⁶

Genética

Estudios de hibridación comparativa reflejan la existencia de un gran número de cambios citogenéticos en el CCP vesical.⁹ Las modificaciones descritas con mayor frecuencia incluyen deleciones a nivel cromosómico 10q, 4q, 5q y 13q; así como adiciones en las localizaciones 8q, 5p, 6p y 20q. Deleciones en los cromosomas 4, 5q, 6q, 11p y 13q, así como adiciones en 17q fueron verificadas tanto en el CCP como en el CT vesical y, además, en los casos de coexistencia de ambos tipos de neoplasia, todas las alteraciones cromosómicas presentes en el CT se encontraron asimismo en el CCP, lo cual supondría un apoyo para la teoría ya citada de la histogénesis a partir de una célula pluripotencial. Estudios¹⁰ en tumores mixtos acerca de la pérdida de heterocigotía –e inactivación del cromosoma X en pacientes mujeres– ofrecen asimismo resultados en dicha línea.

La existencia de áreas de amplificación genómica, sugestivas de actividad oncogénica, fue descrita en las localizaciones 1p22-32, 3q26.3, 8q24 (incluye el oncogén CMYC) y 12q14-21 (incluye el oncogén MDM2).⁹ Otros estudios citogenéticos demostraron asimismo alteraciones complejas en los cromosomas 9, 11 y 18, así como la sobreexpresión (en un 77% de los casos)¹¹ del gen p53.

Diagnóstico clínico y exploraciones complementarias

Las manifestaciones clínicas del CCP son de carácter inespecífico, ejemplo de lo cual es la hematuria monosintomática, el signo de

inicio más frecuentemente referido en la literatura (90% de los casos).¹² Síntomas de presentación asimismo frecuente son disuria, polaquiuria y molestias hipogástricas o pelvianas o de ambos tipos.¹³

Los estudios por imágenes –urografía intravenosa y ecografía, entre otras– no permiten el diagnóstico diferencial con otras neoformaciones, como por ejemplo el CT. Las imágenes cistoscópicas tampoco aportan características específicas, aunque ponen de manifiesto la existencia de grandes lesiones –el diámetro medio en algunas series² fue de 5.5 cm–, de carácter más o menos sólido, nodular, generalmente aisladas, con posible componente ulcerativo-necrótico y áreas hemorrágicas superficiales, así como capacidad infiltrativa parietal. Las localizaciones topográficas vesicales más frecuentes del CCP^{2,5} son las paredes laterales (54%) y posterior (20% de los pacientes), trigono (10%), cúpula (8%) y pared anterior (8%). El hallazgo de este tipo de neoplasia en el interior de un divertículo fue descrito hasta en 4.7% de los casos.¹⁴

Diagnóstico anatomopatológico

El estudio histopatológico de los fragmentos de resección transuretral, así como de la pieza de cirugía radical –en su caso– constituye la base necesaria sobre la que se sustenta la filiación del CCP vesical (figura 1). Existen tres tipos de CCP, de acuerdo con las características apreciadas al microscopio óptico:^{5,8,15}

a) El tipo *oat cell* o de células en “copo de avena”, constituido por pequeñas células redondeadas, de núcleo picnótico circular u oval, con nucléolo poco evidente y escaso citoplasma;¹⁶ hallazgos confirmados también mediante microscopio electrónico.^{17,18}

b) El tipo de células “intermedias”, en el que las células son de mayor tamaño, fusiformes o poligonales, y con un mayor componente citoplasmático.

c) En hasta el 38% al 50% de los casos^{4,19} se aprecia el patrón “celular combinado”, en el que otra neoplasia diferente se asocia al CCP, mezclándose ambas entre sí¹² de forma difusa o focal; el CT es la más frecuente; con mucha menor incidencia de adenocarcinomas y carcinomas escamosos y, excepcionalmente, tumor carcinoide y sarcoma.⁵ La variedad histológica predominante del CCP en estos pacientes es el de células “intermedias”.

La descripción arquitectural más frecuente del CCP vesical^{16,20} la constituyen láminas difusas o “moldeados” celulares con formaciones aisladas trabeculares o en cinta; es frecuente la descripción de mitosis e invasión vascular, así como –en la mitad de los casos– necrosis individualizada, que origina un aspecto de “cielo estrellado”. La fragilidad celular es causa de imágenes con artefactos (*squash*), en las que se aprecian pequeñas formaciones en banda, de color azul. Asimismo está descrito el denominado “fenómeno de Azzopardi”, consistente en la aparición de depósitos tisulares perivasculares de material basófilo (ADN).

Los CT se diferencian de los CCP por una disposición en agrupaciones o nidos celulares, con mayor pleomorfismo y presencia de nucléolos prominentes.²¹ Otras neoplasias que entran a formar parte del diagnóstico diferencial, como el linfoma, las constituyen células hiper cromáticas redondeadas, como en el CCP, si bien las mitosis resultan infrecuentes y el componente necrótico está ausente.¹⁶

La microscopía electrónica también ha sido utilizada en casos de dificultad para la diferenciación del CCP con respecto a otras variedades.^{2,17,18} El hallazgo más relevante consiste en la presencia de gránulos neurosecretorios intracitoplasmáticos –centrales o periféricos– de núcleo denso y de 30 a 300 nm de diámetro. El CCP se diferencia asimismo por la ausencia de tonofilamentos –al contrario que el carcinoma escamoso–, gránulos intracitoplasmáticos de mucina y microvellosidades –al contrario que el adenocarcinoma.⁵

Inmunohistoquímica

Existe una amplia variedad de marcadores expresados por el CCP que pueden clasificarse en epiteliales y neuroendocrinos. De los primeros, los más frecuentes⁴ son el antígeno carcinoembrionario (CEA) –en el 57% de los pacientes– y el antígeno epitelial de membrana (EMA) (56%), si bien ninguno de ellos tiene carácter específico.¹ La citoqueratina (CAM 5.2) se verifica en 25% de los casos,²² y su característico patrón de tinción (punteado perinuclear) permite una gran discriminación con respecto al CT, puesto que en este último el patrón es membranoso.²³

La mayor parte de los CCP expresan al menos dos marcadores neuroendocrinos diferentes^{1,5} (figura 2). El más frecuente es la

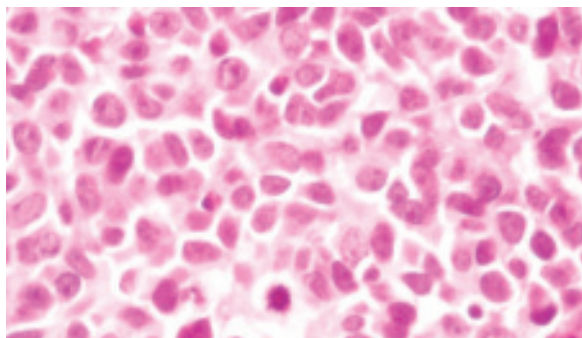


Figura 1. Preparación histopatológica correspondiente a carcinoma vesical de células pequeñas (hematoxilina-eosina, x 100).

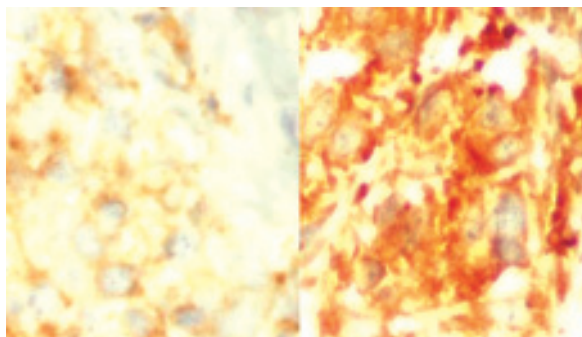


Figura 2. Positividad de marcadores neurohistoquímicos: enolasa neuronal específica (x 200) (derecha) y sinaptofisina (x 200) (izquierda).

enolasa neuronal específica (NSE), positiva en aproximadamente 90% de los casos,^{2,5-8,12,15,20} si bien se encuentra asimismo presente en el 76% de los CT de alto grado.⁵ La sinaptofisina y cromogranina A resultan positivas en 30% a 50% de los pacientes,¹ lo que demuestra un alto grado de especificidad para ambos con respecto al CCP.

Los estudios comparativos^{22,24} acerca de la expresión de la glicoproteína transmembrana CD44v6 en el CCP y en el CT vesical dieron como resultado una diferencia en la incidencia de aparición del 7% frente al 60% a favor del segundo, por lo que constituye una nueva herramienta de potencial utilidad para la diferenciación de ambos tipos de neoplasia.

En el diagnóstico diferencial del CCP primario vesical deben considerarse otros procesos neoplásicos. Entre ellos se encuentran el infrecuente CCP secundario,²⁵ los carcinomas plasmocitoides, los linfoepitelioides, y los linfomas –ya citados–. En este sentido, el uso de tinciones específicas para el antígeno común leucocitario (LCA) resulta de utilidad, dado que es característico de los procesos linfoproliferativos, sin que haya sido descrito hasta el momento en el CCP.¹²

Historia natural

Hasta en 94% de los casos el CCP vesical presenta invasión muscular en el momento del diagnóstico.⁶ La enfermedad metastásica fue descrita en un 56% a 67% de los pacientes con dicha neoplasia, sus localizaciones más frecuentes son:^{1,3,5,16,24} ganglios linfáticos (56%), hueso (44%), hígado (33%) y pulmón (20%).

Un signo de enfermedad metastásica es la neuropatía periférica sensorial, que es considerada una manifestación paraneoplásica como consecuencia de la producción de autoanticuerpos antineuronales; en este sentido, la presencia de IgG anti-HU demostró ser específica del marcador.²⁶ Otros hallazgos^{5,27,28} implicados en el síndrome paraneoplásico asociado al CCP vesical son alteraciones electrolíticas como hipercalcemia o hipofosfatemia, y la secreción ectópica de ACTH.

Factores pronósticos

El CCP vesical es una neoplasia clínicamente agresiva, dada su predisposición a la infiltración parietal y a afectar la vasculatura. Algunos autores señalan cifras de supervivencia media del 8% a los cinco años.^{1,5}

El pronóstico de este tipo de tumores se vincula clásicamente al estadio clínico presente;^{1,14} así, la revisión de la casuística de la Clínica Mayo²⁹ señala supervivencias a 5 años, para pacientes con neoplasia en estadios II, III y IV, de 63.6%, 15.4% y 10.5%, respectivamente. Sin embargo, en algunas publicaciones^{3,30} se sugirió que este factor no sería independiente, en tanto existe la probabilidad de micrometástasis ya presentes en el momento del diagnóstico, incluso en pacientes con enfermedad aparentemente confinada. En el único estudio prospectivo publicado hasta la fecha,³¹ las diferencias en cifras de supervivencia entre enfermedad limitada y diseminada—definida la primera como cualquier estadio local con afectación locorregional de un solo ganglio linfático como máximo, menor de 2 cm de diámetro—, no resultaron significativas, si bien el poder estadístico del análisis es limitado dado su pequeño tamaño muestral.

Otros factores predictivos de mal pronóstico serían la enfermedad metastásica confirmada ya en el momento del diagnóstico inicial, y la edad del paciente superior a 65 años.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a cifras de supervivencia al comparar las distintas variedades histológicas del CCP.⁸ Se desconoce actualmente el valor predictivo de los cambios citogenéticos mencionados con anterioridad en este artículo. En este sentido, la detección del p53 no pudo ser establecida como un factor de peor pronóstico.¹

Tratamiento

Cirugía (con quimioterapia o radioterapia complementaria o sin ellas)

Las opciones de tratamiento quirúrgico permiten diferentes planteamientos intervencionistas según los autores; así, existen enfoques terapéuticos basados en la cistectomía, radical^{12,19} o parcial,³² o en la resección transuretral radical.¹ El enfoque quirúrgico aislado ha proporcionado, sin embargo, resultados insatisfactorios. Así quedó reflejado en series como la de Trías,¹ en la que la supervivencia de los pacientes sometidos únicamente a cistoprostatectomía radical (estadios II-III) osciló entre 1 y 10 meses. Otros autores^{5,33} coinciden también en señalar una alta tasa de recurrencias si no se adoptan estrategias terapéuticas complementarias a la cirugía. Alguna publicación,³⁴ no obstante, aporta supervivencias discretamente más prolongadas, con un rango de 11 a 25 meses. Aun así, algunos autores,²⁹ sobre la base de estudios retrospectivos, creen que en el estadio II puede prescindirse de la quimioterapia adyuvante.

La tendencia más generalizada está definida por la adopción de estrategias combinadas con la cirugía basadas en la quimioterapia complementaria, en la que el cisplatino se perfila como el agente antineoplásico que permite un incremento significativo en la supervivencia de estos pacientes, hecho confirmado por algunas publicaciones³⁰ mediante análisis multivariado. En un estudio prospectivo,³¹ los análisis de regresión atribuyeron al uso de quimioterapia un valor como factor pronóstico independiente positivo con vistas a la supervivencia.

Abbas⁵ observó en pacientes tratados con quimioterapia adyuvante una supervivencia del 73% tras un seguimiento medio de 21.1 meses. En una serie⁴ de 18 pacientes sometidos a la misma orientación terapéutica se registró asimismo una supervivencia del 73%, con una media temporal de 27 meses. En una serie con menor casuística¹² se trató a los sujetos con CCP puro con una combinación adyuvante de adriamicina, etopósido y cisplatino, mientras que a los que presentaron coexistencia de CCP y CT se los sometió a tratamiento con una combinación de metotrexato + vincristina + adriamicina + ciclofosfamida (MVAC)—asimismo adyuvante—; con lo que se obtuvo en conjunto una supervivencia del 100% tras 34 meses de seguimiento medio. Oesterling¹⁹ también aporta una supervivencia del 100% en pacientes con tumores mixtos tratados con MVAC adyuvante tras un seguimiento medio de 21 meses. Nuestra experiencia³⁵ con quimioterapia adyuvante, basada en la combinación de carboplatino más etopósido resultó satisfactoria, con una supervivencia libre de enfermedad de hasta 48 meses.

Algunos artículos reflejan resultados satisfactorios basados en la administración de quimioterapia neoadyuvante. Así, Cheng³⁶ presenta el ejemplo de un paciente con metástasis en cadenas linfáticas pelvianas que fue tratado con MVAC, y sometido posteriormente a cistoprostatectomía radical, libre de enfermedad

a los 9 años de seguimiento. La literatura³⁷ refleja el caso de un paciente con CCP músculo-invasivo que fue asimismo tratado con MVAC neoadyuvante seguido de cistoprostatectomía radical, sin evidencia de recidiva de la enfermedad a los 3 años poscirugía. Walther³⁸ señala que de sus 7 pacientes tratados con quimioterapia—en 5, de forma neoadyuvante— más cistectomía, 5 están libres de enfermedad tras un seguimiento de 36 meses. La casuística del M. D. Anderson Cancer Center³³ refleja cifras de supervivencia específicas de cáncer del 78% con quimioterapia previa a la cistoprostatectomía radical, tras 5 años de seguimiento, haciendo especial hincapié en la necesidad de realizar estudios prospectivos con suficiente número de pacientes para establecer las mejores directrices de tratamiento en el futuro.

La cistectomía parcial, complementada por quimioterapia, radioterapia o ambas, también fue utilizada como estrategia terapéutica en el CCP. Ejemplo de ello es una serie³⁹—aunque con número de pacientes muy limitado— de tumores en estadio III, en la que se obtuvo una supervivencia libre de enfermedad de hasta 78 meses tras la irradiación adyuvante.

Los resultados luego de la resección transuretral (RTU) aislada son generalmente escasos. La literatura señala cifras medias de supervivencia de entre 3 y 7 meses.^{1,40}

Preservación vesical. Radiación sola o con quimioterapia complementaria

La supervivencia media de los casos publicados de CCP vesical tratados únicamente con radioterapia tras biopsia endoscópica diagnóstica no sobrepasa los ocho meses. La combinación de quimioterapia y radioterapia parece ofrecer mejores resultados. En una serie⁴¹ se administró un protocolo de seis ciclos de etopósido + cisplatino, alternados con la combinación de ciclofosfamida + doxorubicina + vincristina. Cuatro de los 5 pacientes presentaron respuesta completa confirmada por biopsia cistoscópica, los cuales fueron sometidos posteriormente a irradiación externa (45 Gy en pelvis, 60 Gy en vejiga), y se obtuvo una supervivencia del 100% tras un seguimiento medio de 44 meses, si bien en uno de los casos (tumor primario de patrón “celular combinado”) se recurrió a cistoprostatectomía radical de rescate tras confirmarse recidiva local—por CT— a los 12 meses de seguimiento posradioterapia. Lohrisch¹³ informó, para una serie de 10 pacientes con enfermedad localizada, 70% y 44% de supervivencia a 2 y 5 años, respectivamente, tras el tratamiento integrado con quimioterapia (etopósido + cisplatino) y radioterapia local externa. Bex³¹ intenta establecer un paralelismo entre los regímenes terapéuticos de los CCP pulmonar y vesical, e informa 64.7% de respuestas completas para aquellos casos con neoplasia urológica limitada, sometidos a cuatro ciclos de la combinación etopósido + cisplatino, más radioterapia secuencial (60 Gy de dosis media). A este respecto, cabe señalar que un nuevo agente quimioterapéutico, el irinotecán (inhibidor de la enzima topoisomerasa tipo I), se perfila como una opción de combinación con cisplatino (en sustitución del etopósido) para el CCP pulmonar, dados los mejores resultados obtenidos en estudios comparativos⁴² (fase II) con respecto al porcentaje medio de supervivencia a dos años, así como a la menor incidencia de mielosupresión y diarrea graves. Por lo tanto podría en el futuro ser parte de los regímenes utilizados también en el CCP vesical. Otras comunicaciones con casos puntuales⁴³ informan asimismo supervivencias libres de enfermedad de hasta 4.5 años en CCP en estadio III, tras la combinación de quimioterapia (cisplatino + metotrexato + vinblastina) seguida de irradiación externa.

La radioterapia profiláctica craneal no está indicada en el CCP,^{31,33} dado que a pesar de estar descrita en la literatura, la incidencia de enfermedad metastásica cerebral es muy reducida.

Coincidimos con otros autores⁴⁴ en la necesidad de realizar futuros estudios multicéntricos, cuyo carácter prospectivo y aleatorizado permita mayor discriminación positiva de alguna estrategia terapéutica por sobre el resto, dentro del ámbito de la medicina basada en la evidencia.

Los autores no manifiestan “conflictos de interés”.



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

La sospecha clínica inicial como elemento clave para el diagnóstico del tromboembolismo pulmonar

Initial clinical suspicion as a key element when deciding the diagnosis of pulmonary embolism

Hospital Universitario de Salamanca, Salamanca, España



Luis Corral Gudino, Columnista Experto de SIIC
Facultativo Especialista de Área, Servicio de Medicina Interna Montalvos,
Hospital Universitario de Salamanca, Salamanca, España
Página del autor: www.siicsalud.com/dato/dat049/06612015a.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/des049/06612015.htm

Abstract

Introduction: *The initial suspicion for pulmonary embolism (PE) and its quantification by the estimation of the pre-test probability are basic to design the diagnostic algorithm that enables us to assess the presence or absence of PE in our patients.* **Methods:** *We made a search in Medline of PE diagnosis articles. We selected articles that describe the clinical characteristic that allows the diagnosis of PE and articles that study the accuracy of pre test-probability assessment of PE using clinical gestalt or clinical predictions rules.* **Results:** *Dyspnoea (64%-84%) and chest pain (40%-52%) are the principal symptoms of PE. Nearly half of the patients have risk factor for PE. Chest radiograph, electrocardiographic signs and arterial blood gas measurement are not specific for PE. Clinical gestalt has a sensitivity of 78%-92% and a specificity of 16%-71%. The likelihood ratio for the high probability estimation group is from 1.9 to 5.7 and for the low probability estimation group from 0.3 to 0.5. Clinical rules do not improve significantly the accuracy of clinical gestalt.* **Conclusion:** *The determination of the pre-test probability is basic for PE diagnosis. Clinical gestalt and prediction rules have a similar accuracy for PE diagnosis. Prediction rules could be recommended for medical training and also recommended when PE diagnosis needs to be standardized.*

Key words: pulmonary embolism, clinical protocols, predictive value of tests, algorithm and sensitivity

Introducción

La tromboembolia pulmonar (TEP) es una de las principales causas de muerte. Su diagnóstico y el establecimiento del tratamiento oportuno en las primeras horas son fundamentales para el pronóstico de la enfermedad.

El diagnóstico de la TEP comienza con la sospecha durante la entrevista con el paciente y continúa con su posterior confirmación gracias a técnicas diagnósticas complementarias. La conjunción de los datos de la historia clínica y la exploración física junto con los resultados de las pruebas diagnósticas básicas (electrocardiograma, radiografía simple y gasometría) será lo que permita al clínico determinar y cuantificar el grado de sospecha inicial de la enfermedad. El establecimiento de esta sospecha inicial será el paso determinante para el resto del proceso diagnóstico, puesto que servirá como probabilidad preprueba sobre la cual desarrollar todo el árbol de decisiones. La probabilidad clínica de padecer una TEP afecta de forma importante el resultado de los estudios siguientes, como demostraron los estudios PIOPED¹ y PISAPED.²

Pese a ser una entidad ampliamente conocida y ser alta su prevalencia, la TEP continúa siendo un reto para el clínico. Muestra

Resumen

Introducción: La sospecha clínica inicial de tromboembolia pulmonar (TEP) y su cuantificación mediante la estimación de la probabilidad de padecer una TEP son clave 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 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 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.

Palabras clave: tromboembolia pulmonar, protocolos clínicos, valor predictivo de las pruebas, algoritmo y sensibilidad

de ellos son dos datos. Primero: sólo entre un 9% y un 43% de los casos en los que se sospecha el diagnóstico de TEP se acaba confirmando esta entidad.¹⁻¹⁶ Segundo: hasta en un 26% de los pacientes en los que finalmente se estableció el diagnóstico de TEP no se sospechó esta enfermedad en el momento del ingreso.^{17,18} Por todo ello en los últimos años se desarrollaron distintos sistemas de puntuación que buscan sustituir la determinación empírica de la probabilidad de padecer una TEP y que permiten establecer dicha probabilidad de forma estandarizada.

Los objetivos de este artículo son dos: por un lado, valorar el perfil de la TEP y conocer el valor de los datos clínicos que permiten la sospecha de dicho diagnóstico, y por otro, comprobar la validez de la probabilidad clínica de padecer la enfermedad, bien sea establecida de forma empírica o aplicando algoritmos diagnósticos.

Métodos

Se realizó una amplia búsqueda en Medline de los artículos relacionados con el diagnóstico de la TEP y con las reglas de predicción desarrolladas para establecer la probabilidad inicial de padecer la enfermedad. De todas las reglas de predicción encontradas en la literatura se eligieron aquellas en las que al menos existiera una serie en la que la regla fuese utilizada de forma prospectiva además de la serie original de la que fue derivado el modelo.

Para los artículos que hacían referencia al establecimiento de la probabilidad de padecer TEP de forma empírica o mediante

Recepción: 24/2/2006 - Aprobación: 19/7/2006

Participó en la investigación: María Borao Cengotita-Bengoia, Gerencia del Área de Salud de Plasencia, Cáceres, España.

Enviar correspondencia a: Luis Corral Gudino. Carrascal de Barregas s/n, 37192, Salamanca, España.

Tabla 1

Características	Puntuación
Signos de trombosis venosa profunda	3 puntos
Hemoptisis	1 punto
Frecuencia cardíaca > 100 lpm	1.5 puntos
Inmovilización (> 3 días) o cirugía	1.5 puntos
TVP o TEP previos	1.5 puntos
Neoplasia (en tratamiento o paliativa)	1 punto
El diagnóstico de TEP es tan probable o más que los diagnósticos alternativos	3 puntos

Suma de puntos < 2 probabilidad baja; 2-6 probabilidad intermedia; > 6 probabilidad alta.

Tabla 2

Características	Puntuación
Edad 60 a 79 años	1 punto
> 80 años	2 puntos
TVP o TEP previas	2 puntos
Cirugía reciente (< un mes)	3 puntos
Taquicardia (> 100 lpm)	1 punto
pCO ₂ < 48 mm Hg	2 puntos
48-51 mm Hg	1 punto
pO ₂ < 65 mm Hg	4 puntos
65-79 mm Hg	3 puntos
80-94 mm Hg	2 puntos
95-100 mm Hg	1 punto
Rx tórax Atelectasias laminares	1 punto
Hemidiafragma elevado	1 punto

Suma de puntos < 5 probabilidad baja; 5-8 probabilidad intermedia; > 8 probabilidad alta.

Tabla 3

Características	Coefficiente
Sexo masculino	0.81
Edad 63-72 años	0.59
≥ 73 años	0.92
Enfermedad cardiovascular previa	-0.56
Enfermedad pulmonar previa	-0.97
Historia de tromboflebitis	0.69
Disnea (comienzo agudo)	1.29
Dolor torácico	0.64
Hemoptisis	0.89
Fiebre > 38°C	-1.17
Signos de sobrecarga aguda del ventrículo derecho en el ECG	1.53
Rx tórax Disminución de la vascularización	3.86
Amputación de la arteria hiliar	3.92
Consolidación (infarto)	3.55
Consolidación (no infarto)	-1.23
Edema pulmonar	-2.83
Constante	-3.26

Para estimar la probabilidad de padecer una TEP se suman todos los coeficientes de regresión que correspondan junto con la constante (suma). La probabilidad se calcula según la siguiente fórmula: $1/[1+\exp(-\text{suma})]$.

modelos diagnósticos se aplicaron los criterios de validación de la medicina basada en pruebas que permiten estimar la certeza de los resultados y la magnitud de éstos.^{19,20} Se estableció la fiabilidad de cada modelo de acuerdo con el porcentaje de pacientes con TEP en cada categoría diagnóstica. Se calculó la sensibilidad como el porcentaje de pacientes con TEP a los que se les había atribuido probabilidades alta o media, y la especificidad, como el porcentaje de pacientes sin TEP a los que se les había atribuido una probabilidad baja. Se calcularon los valores predictivos para los grupos de alta y baja probabilidad, las razones de verosimilitud para cada resultado y se registró el porcentaje de pacientes que formaba cada grupo. Se tomó el área bajo la curva ROC en aquellos artículos que la incluían.

Resultados

De los artículos encontrados se seleccionaron 7 series^{13,17-18,21-25} para los datos referentes a la presentación clínica. La edad media de los pacientes incluidos en las series osciló entre 63 y 71 años, con un porcentaje de mujeres del 50% al 61%. La mayoría de las series^{17-18,22-24} incluían única o preferentemente pacientes que fueron ingresados. La serie de Miniati¹³ es la que tenía un porcentaje más alto de pacientes no ingresados (23%).

Se incluyeron 9 artículos del total de los revisados en el análisis final de los datos correspondientes al establecimiento empírico de la probabilidad de padecer TEP.¹⁻⁹ Se incluyó el artículo de Campo y col.⁹ como orientación de la situación en nuestro medio por ser la única serie española, pese a que no cumple los criterios de calidad, ya que no tiene un algoritmo diagnóstico estandarizado que permita la confirmación o el descarte del diagnóstico de TEP en la mayoría de los pacientes (26% fueron agrupados como inclasificables).

Los modelos o reglas de predicción seleccionados fueron tres: el modelo diseñado por Wells y col., o canadiense¹⁰ (tabla 1); el desarrollado por Wicki y col., o de Ginebra³ (tabla 2), y el realizado por Miniati y col.¹⁶ (tabla 3). Encontramos en la literatura 8 series en las que fueron evaluados los distintos modelos de forma prospectiva.^{5,7,10-15}

Valoración clínica

La disnea es el síntoma más frecuente de la enfermedad (64% a 84%) su inicio es súbito en al menos una cuarta parte de los pacientes.²⁵ Se acompaña en más de la mitad de los casos de dolor torácico que es descrito como pleurítico en la mayoría de las ocasiones (40% al 52% del total de pacientes). El resto de las manifestaciones de la enfermedad son menos frecuentes: tos (11% a 26%), hemoptisis (5% a 14%) y síncope (4% a 19%).

Cerca de la mitad de los pacientes tienen antecedentes clínicos que ayudarían al diagnóstico de la TEP, se destacan la inmovilización (24% a 59%) o la cirugía en el mes previo al diagnóstico de TEP (7% a 50%). Aproximadamente una cuarta parte tuvo episodios previos de trombosis venosa (7% a 34%) y entre un 11% y un 18% están diagnosticados de un proceso neoplásico.

En la exploración clínica destaca la taquipnea, presente en un 70% de los casos, seguida de la taquicardia (24% a 67%). Los signos de trombosis venosa profunda se recogen en 15% a 40% de los casos y se registra fiebre hasta en un 9% de los pacientes.

En las dos series en las que se compara la presentación clínica de la TEP que fue inicialmente sospechada con aquella en la que no lo fue,^{17,18} destaca la ausencia de una presentación atípica en los pacientes sin sospecha inicial, son también la disnea y el dolor torácico las manifestaciones más habituales. Sólo se establecieron diferencias entre los pacientes con factores de riesgo predisponentes como la cirugía o la inmovilización.

Pruebas complementarias (radiografía simple, electrocardiograma y gasometría)

Sólo una cuarta parte de los pacientes tenían radiografías simples de tórax descritas como normales.¹⁷ Los hallazgos más frecuentes fueron derrame pleural (18% a 46%) y atelectasias o infiltrados (16% a 49%). Existía elevación de un hemidiafragma en un 36% a un 62%, opacidad compatible con infarto pulmonar en 15% a 23%, disminución de la vascularización pulmonar en un 36% a un 45% y amputación de la arteria hiliar en un 26% a 36% de los pacientes.

El principal signo electrocardiográfico registrado es la negatividad de la onda T de V1-V4 (68%).²⁶ Los patrones más sugerentes de la enfermedad aparecen con menor frecuencia, de un 12% a un 50% el patrón S1Q3T3 y de un 9% a un 22% el bloqueo completo o incompleto de rama derecha. Los hallazgos electrocardiográficos están en relación con la fisiopatología y el pronóstico de la TEP de tal forma que el patrón de isquemia subepicárdica está en relación con presiones arteriales pulmonares elevadas en un 81% de los casos, este patrón de isquemia es un marcador de la gravedad de la enfermedad ya que la normalización de la repolarización se asocia con descensos de la presión pulmonar.²⁶ Geibel y col.²⁷ describieron una asociación de diversos trastornos electrocardiográficos (arritmia sinusal, bloqueo completo de rama derecha, bajo voltaje, ondas Q en cara inferior y cambios en el segmento ST en derivaciones precordiales) con el fallecimiento de los pacientes; así, aquellos pacientes con al menos uno de los signos electrocardiográficos descritos tienen una probabilidad del 29% de fallecer, frente al 11% en el grupo de pacientes sin hallazgos electrocardiográficos.

En unas tres cuartas partes de las gasometrías realizadas se describe hipoxemia ($pO_2 \leq 80$ mm Hg). Existe hipocapnia ($pCO_2 \leq 35$ mm Hg) en un 44% a 77% de los casos y prácticamente en ningún caso se describe hipercapnia. El gradiente alvéolo-arteriolar

de oxígeno es anormal en el 84% al 88% de los pacientes.^{28,29} Sin embargo, ninguno de los datos obtenidos mediante la gasometría permite individualmente una aproximación al diagnóstico de la TEP debido a su baja especificidad y sensibilidad.^{28,29}

Establecimiento de la probabilidad de padecer TEP

En las nueve series estudiadas la probabilidad de padecer TEP se establecía en tres grupos, como probabilidad baja, media o alta, variando los límites porcentuales que definen cada categoría en los distintos estudios. La probabilidad baja se establecía en todos los trabajos cuando el clínico consideraba que el paciente tenía entre 0 y 20% de probabilidades de padecer TEP. Donde variaban los límites porcentuales era en las probabilidades alta o media, que correspondían a 81% a 100% en comparación con 51% a 100%, o entre 21% y 80% frente a 21% y un 50%, respectivamente. Los primeros límites reseñados fueron establecidos en el estudio PLOPED¹ y son los más aceptados.

La interpretación conjunta de los resultados de los estudios permite comprobar cómo la probabilidad de TEP aumenta cuando aumenta la probabilidad estimada por el clínico.³⁰ Así, en el grupo de pacientes para los que los clínicos establecieron una probabilidad baja se diagnosticaron entre un 8% y un 15% de episodios de TEP, en el grupo de probabilidad media entre 26% y 47%, y entre 45% y 91% en el de probabilidad alta (tabla 4).

En la mayoría de las series la sensibilidad es alta (78%-92%) pero la especificidad es baja o muy baja (16%-71%), lo que condiciona que la estimación de la probabilidad tenga únicamente un moderado valor para descartar la enfermedad (razón de verosimilitud entre 0.3 y 0.5 para el grupo de probabilidad baja) y muy escaso para confirmarla (razón de verosimilitud entre 1.9 y 5.7 para el grupo de probabilidad alta). Además, casi la mitad de los pacientes son clasificados como de probabilidad media (30%-67%) grupo que no ejerce prácticamente ninguna influencia sobre el resultado de las pruebas siguientes ya que su razón de verosimilitud es prácticamente 1 (tabla 5).

Cuando se valora la concordancia entre los distintos clínicos para establecer la probabilidad de TEP se encuentra únicamente una concordancia moderada con índices kappa bajos (0.33-0.42).^{9,31}

El estudio de Kabrhel y col.³² demostró que la fiabilidad de la estimación variaba con la experiencia del clínico, de tal forma que el juicio era tanto más acertado cuanto mayor era la experiencia del médico.

Reglas de predicción clínica

Los tres modelos reseñados presentan buenos resultados en las series de las que fueron derivados, pero disminuyen su fiabilidad cuando son utilizados de forma prospectiva por otros grupos de investigadores (tablas 6 y 7). Así, el modelo canadiense, el más utilizado, pasa de clasificar en el grupo de pacientes con baja probabilidad de tener una TEP a un 4% en el artículo original hasta un 28% en el estudio de Sansón y col.,⁷ pasando la razón de verosimilitud desde un valor de 9.8 a uno de 1.9 y con áreas bajo la curva ROC de 0.73-0.75.^{11,13}

Más acusadas aun son las diferencias con el modelo de Ginebra, que pasa de tener un 10% de pacientes con TEP en el grupo de probabilidad baja a tener hasta un 50%, pasando de una sensibilidad del 81% hasta una del 34% con un área bajo la curva ROC de 0.54.¹³ Además, a diferencia del modelo canadiense, que funciona de forma

heterogénea en los distintos estudios, con resultados satisfactorios^{10,12,14} o desilusionantes,^{5,7,11,13,15} el modelo de Ginebra únicamente se comporta de forma aceptable en la serie original,³ de forma poco brillante en la de Chagnon y col.¹¹ y obtiene decepcionantes resultados en el resto.^{5,13,15} En el estudio de Chagnon y col.¹¹ se corrigió la valoración del modelo según criterio del clínico mejorando su área bajo la curva ROC desde 0.69 hasta 0.83.

El último modelo publicado, el de Miniati,¹⁶ presenta valores estadísticos mejores que los de los dos anteriores en la serie de derivación, y sus resultados son mejores, estadísticamente significativos, cuando fue comparado con ellos de forma prospectiva.¹³ No encontramos en la literatura grupos de trabajo distintos del que desarrolló el modelo que utilicen este sistema prospectivamente.

Cuando se compara la simple estimación clínica con los resultados de las reglas de predicción, estas últimas no demuestran mejorar significativamente los resultados.^{3,5,7}

El método de Wells y col.¹⁰ tiene una mayor concordancia entre los valores estimados por distintos clínicos que la estimación clínica sin reglas de predicción (kappa 0.54-0.62),^{14,31} aunque su valor predictivo está derivado en gran parte de la contestación a la pregunta subjetiva sobre si "el diagnóstico de TEP es tan probable o más que los diagnósticos alternativos".³³ La concordancia entre el modelo de Wells y col. y el de Wicki y col. es baja (kappa 0.1-0.43).^{11,17}

Discusión

Ni la estimación clínica empírica de la probabilidad de padecer una TEP ni las reglas de predicción demostraron la suficiente validez como pruebas diagnósticas para ser utilizadas individualmente en la confirmación o descarte de la enfermedad. El diagnóstico de sospecha tiene que formar parte de un algoritmo diagnóstico que permita mediante pruebas complementarias (gammagrafía, tomografía axial, arteriografía) completar el diagnóstico. Sin embargo, como ya demostraron los estudios PLOPED¹ y PISAPED² con la interpretación de la gammagrafía, o el estudio de Wells y

Tabla 4

Ref.	(4)	(3)	(1)	(2)	(5)	(6)	(7)	(8)	(9)
Baja	12	9	9	9	8	9	19	15	42
Media	26	33	30	47		38	29	38	43
Alta	68	66	68	91	23*	64	45	79	81
Nº pac.	1 041	986	887	783	432	441	413	305	116
% TEP	34	27	28	44	18	24	31	33	46‡
Origen	FRA	SUI	EE.UU.	ITA	CAN	SUI	HOL	CAN	ESP

Ref.: referencia bibliográfica; Nº pac.: número de pacientes; origen: lugar donde se tomó la serie.

* En el artículo de Carrier y col.⁵ los grupos de probabilidad alta y media están agrupados.

‡ 30% de los pacientes fue considerado como "indefinible".

Tabla 5

Ref.	S	E	Valores predictivos			Razón de verosimilitud			% de pacientes en cada grupo		
			Alta	Baja		Alta	Media	Baja	Alta	Media	Baja
(3)	88	47	66	91	5.2	1.3	0.3	10	53	37	
(1)	92	33	68	91	5.3	1.1	0.3	10	64	26	
(5)	86	38	23*	92		1.4*	0.4		66*	34	
(6)	78	71	64	91	5.7	2	0.3	11	30	59	
(7)	91	16	45	81	1.9	0.9	0.5	19	67	14	
(9)	87	33	69	77	2.6	0.5	0.4	50	30	20	

S: sensibilidad (grupos de probabilidad alta y media sumados); E: especificidad (grupo de probabilidad baja).

* En el artículo de Carrier y col.⁵ los grupos de probabilidad alta y media están agrupados.

Tabla 6

Ref	M. canadiense									M. Ginebra					M. Miniati	
	(10)	(10)	(7)	(11)	(12)	(13)	(5)	(14)	(15)	(3)	(11)	(13)	(5)	(15)†	(16)	(13)
Baja	4	2	28	12	1	13	6	2	15	10	13	50	11	38	4	5
Media	21	19	30	40	16	54		15	35	38	38	39		18	22	42
Alta	67	50	38	91	38	64	21*	43	47	81	67	49	34*	44	93	98
ROC	nd	nd	nd	0.73	nd	0.75	nd	nd	nd	nd	0.69	0.54	nd	nd	nd	0.94
Nº pac.	972	247	414	277	930	215	413	134	295	986	277	215	280	159	1 100	215
%TEP	17	15	27	26	9	43	18	16	30	27	26	43	18	28	40	43
Origen	CAN	CAN	HOL	SUI	CAN	ITA	CAN	EE.UU.	EE.UU.	SUI	SUI	ITA	CAN	EE.UU.	ITA	ITA

La primera columna de cada modelo (en gris) corresponde a la serie original de la que se derivó la regla de predicción.

Ref.: referencia bibliográfica; Nº pac.: número de pacientes; ROC: área bajo la curva ROC; nd: no figura; origen: lugar donde se tomó la serie.

† En el artículo de Moores y col.,¹⁵ de los 159 pacientes en los que se aplica la escala de Ginebra sólo se conocía si la gasometría era realmente basal en 79 (50%).

* En el artículo de Carrier y col.⁵ los grupos de probabilidad alta y media están agrupados.

Tabla 7

Ref.	E	Valores predictivos			Razón de verosimilitud			% de pacientes en cada grupo		
		Alta	Baja		Alta	Media	Baja	Alta	Media	Baja
Modelo canadiense										
(10)	92	47	67	96	9.8	1.3	0.2	7	35	40
(10)	94	46	50	98	5.9	1.4	0.1	8	52	40
(7)	66	36	38	72	1.4	1	0.9	2	63	36
(11)	73	69	91	88	29	2	0.4	4	38	58
(12)	92	62	38	99	5.9	1.9	0.1	7	36	57
(13)	91	46	64	88	2.3	1.6	0.2	15	55	30
(5)	95	19	21*	94		1.2*	0.3		83*	17
(14)	94	49	43	98	5.5	1.3	0.1	10	46	44
(15)	83	40	47	85	2.1	1.3	0.4	12	55	33
Modelo de Ginebra										
(3)	82	61	81	90	11.5	1.7	0.3	6	44	49
(11)	72	64	67	87	5.8	1.8	0.4	55	41	4
(13)	86	11	49	50	1.3	0.8	1.3	28	68	12
(5)	58	75	34	89		2.3*	0.6		69*	31
(15)†	52	30	44	62	2	0.6	1.6	10	55	35
Modelo de Miniati y col.										
(16)	96	63	93	96	20.7	0.4	0.1	35	26	39
(13)	96	61	98	95	74	0.9	0.1	27	37	37

La primera línea de cada modelo (resaltada) corresponde a la serie original de la que se derivó la regla de predicción.

† En el artículo de Moores y col.,¹⁵ de los 159 pacientes en los que se aplica la escala de Ginebra sólo se conocía si la gasometría era realmente basal en 79 (50%).

* En el artículo de Carrier y col.⁶ los grupos de probabilidad alta y media están agrupados.

col.¹² con los dímeros D, esta estimación inicial de la probabilidad de padecer la enfermedad influye de forma crucial en el resultado de las distintas pruebas. Así, en los dos primeros estudios citados, un resultado de alta probabilidad en la gammagrafía arrojaba una probabilidad de padecer una TEP del 96% en los pacientes con alta probabilidad clínica y de sólo un 45% en los pacientes con baja probabilidad clínica. En el otro extremo, el trabajo de Wells demostraba que la asociación de un resultado negativo de los dímeros D junto con una baja probabilidad clínica permitía retirar con seguridad la hipocoagulación (prevalencia < 1%), mientras que el mismo resultado negativo de los dímeros D en pacientes con alta probabilidad clínica se correspondía con más de un 30% de diagnósticos finales de TEP; la retirada de la hipocoagulación está contraindicada en este grupo.

El establecimiento de la probabilidad clínica se basa en la interpretación conjunta de los datos de la historia clínica y la exploración junto con los resultados de las pruebas complementarias iniciales (radiografía, electrocardiograma y gasometría). Aunque ninguno de estos datos es específico de la enfermedad, síntomas como la disnea o el dolor torácico pleurítico son extremadamente frecuentes en la TEP y su presencia en ausencia de otros datos clínicos que sugieran entidades distintas de la TEP obligan a descartar TEP. Entre las enfermedades que dan lugar a un diagnóstico erróneo se destacan la insuficiencia cardíaca (43% a 47% de los diagnósticos de TEP no sospechados inicialmente) y las infecciones respiratorias (27%-36%).^{17,18} A diferencia de la TEP, ambas entidades sí tienen manifestaciones clínicas características.

Otro dato importante que ayuda al diagnóstico de la TEP es la presencia de antecedentes patológicos como la inmovilización, la cirugía previa o las neoplasias presentes hasta en la mitad de los pacientes. Por ello, la asociación de cualquiera de estos factores de riesgo con disnea o dolor pleurítico en ausencia de manifestaciones características de la insuficiencia cardíaca (ortopnea, edema distal, nicturia, disnea paroxística) o de las infecciones respiratorias (fiebre, crepitaciones a la auscultación) debería sugerir fuertemente el diagnóstico de TEP. La trombosis venosa profunda es también un dato clínico muy sugerente de la enfermedad. Las presentaciones atípicas de la TEP, como la fiebre, el broncoespasmo, el dolor abdominal, son infrecuentes y no justifican el elevado número de diagnósticos erróneos iniciales.¹⁷

El uso de reglas de predicción fue propuesto como modelo para estandarizar el establecimiento de la probabilidad de padecer una TEP y ayudar al clínico en la toma de decisiones. Los resultados de las distintas reglas probadas han sido en cierto modo desilusionantes, pues sólo en algunas de las series, sobre todo en las de derivación, los modelos mejoraron la validez de la predicción clínica simple. Por ello, la única recomendación que realizan los autores de los artículos en los que se comparan ambas aproxi-

maciones diagnósticas es que se utilicen las reglas de predicción frente a la estimación empírica pese a su similar capacidad diagnóstica, ya que las primeras pueden ser utilizadas por médicos con menor experiencia en el diagnóstico de la entidad y sus resultados son reproducibles.

De los tres modelos estudiados el canadiense es el más extendido.¹⁰ Este modelo utiliza como base de la puntuación una pregunta subjetiva acerca de la impresión del clínico acerca de si la TEP es más probable que otros diagnósticos alternativos. La gran importancia de esta pregunta en la puntuación final y la dependencia de lo certero de la respuesta según la pericia y experiencia del médico para el diagnóstico de la TEP pueden explicar los malos resultados de este modelo cuando fue probado por grupos distintos del que lo desarrolló. Lo cierto es que para quien conteste con corrección a esta pregunta poca ayuda le ofrecerá el resto del modelo. Otros motivos que justifican el mejor funcionamiento del modelo en las series canadienses^{5,10,12} son la baja prevalencia de la TEP en éstas, con el consiguiente aumento del valor predictivo negativo, y el algoritmo para confirmar el diagnóstico de TEP, menos estricto que el de otras series y que podría subestimar el número de casos de TEP.

Los modelos de Ginebra³ y Miniati¹⁶ utilizan únicamente datos objetivos, y por tanto reproducibles, con lo que evitan la variabilidad debida a la habilidad del clínico para el diagnóstico.

El modelo de Wicki y col.³ demostró escasa fiabilidad en las series prospectivas y no recomendamos su uso en la actualidad salvo cuando se añada al algoritmo diagnóstico la posibilidad de que el clínico corrija el resultado.¹¹ De nuevo, como en el anterior modelo, un valor subjetivo es trascendental para el resultado del modelo, por lo que la pericia del médico será clave en la fiabilidad de diagnóstico de presunción.

El modelo de Miniati¹⁶ es una prometedora herramienta, aunque al no haber sido utilizado por grupos de trabajo distintos al del propio autor sus resultados no pueden generalizarse. Los principales problemas de este modelo son que a diferencia de la facilidad de los anteriores para establecer la suma de puntos que corresponden a cada paciente en el modelo, en éste se necesita utilizar calculadoras para establecer la probabilidad. Además, se precisa un certero diagnóstico radiológico, lo cual entraña una cierta dificultad para la generalización de la regla de predicción.

Existen otros modelos interesantes en la literatura, como el de Klein y col.,²⁵ que establece un algoritmo diagnóstico basado en cinco preguntas con una muy buena concordancia al ser aplicado por distintos clínicos (kappa 0.83). Futuros estudios prospectivos deberán confirmar su utilidad.

Como limitación de nuestra revisión cabe destacar que no fue sistemática, ya que utilizamos únicamente Medline como base de datos. También se podría argumentar la falta de referencias a la utilización de los dímeros D como prueba diagnóstica que sirva de puente entre el establecimiento de la probabilidad clínica del diagnóstico y las pruebas diagnósticas a realizar. Sin embargo, los autores no consideramos la incorporación de esta prueba en la revisión pues creemos que su lugar en el algoritmo diagnóstico de la TEP tiene que estar tras el establecimiento inicial de una probabilidad clínica de padecer TEP, motivo de este artículo, y no en el cribado de todos los pacientes con disnea o dolor torácico. Recomendamos la lectura del artículo de Goldstein y col.³⁴ que demuestra cómo el uso indiscriminado de esta prueba no sólo no consigue disminuir el número de pruebas confirmatorias de TEP sino que aumenta su número y el de pacientes a los que se busca descartar una TEP sin variar por ello el pronóstico de la enfermedad.

Los autores no manifiestan "conflictos de interés".



Patogenia, clínica y tratamiento del síndrome de anorexia-caquexia asociado al cáncer

Cancer-associated anorexia-cachexia syndrome: pathogenesis, clinical features and therapeutic approaches

Università La Sapienza, Roma, 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/des046/06111001.htm



Alessandro Laviano, Columnista Experto de SIIC
MD, Assistant Professor of Medicine, Department of Clinical Medicine,
University La Sapienza, Roma, Italia
Página del autor: www.siicsalud.com/dato/dat046/06111001a.htm

Abstract

Anorexia-cachexia syndrome is highly prevalent among cancer patients, it impacts on morbidity and mortality, and impinges on quality of life. Anorexia is defined as the loss of the desire to eat, while cachexia defines the progressive wasting of skeletal muscle mass and adipose tissue. The pathogenesis of anorexia-cachexia is multifactorial, but tumour-derived factors and cytokines appear to play a significant role, representing a suitable therapeutic target. In muscles, increased proteolysis and reduced protein synthesis yield to skeletal muscle wasting. Increased lipolysis and depressed lipogenesis result in adipose tissues wasting. Neurochemical perturbations appear to represent the pathogenic mechanism of anorexia and reduced food intake. Cancer anorexia-cachexia syndrome should be therapeutically approached by targeting the pathogenic mechanisms. Thus, the optimal therapeutic approach should be aimed at counteracting both changes in dietary habits and tumour-related metabolic perturbations.

Key words: anorexia, cachexia, cancer, pathogenesis, therapy
Artículo original en inglés: www.siicsalud.com/des/des046/06111001i.htm

Introducción

La asistencia de apoyo constituye un aspecto crucial en el tratamiento de los pacientes con cáncer, con la cual los oncólogos influyen positivamente no sólo en la supervivencia, sino en la calidad de vida y en el estado nutricional.¹ La presencia de anorexia y la pérdida de peso se encuentran con frecuencia en las personas con neoplasias y a menudo constituyen los síntomas de presentación. La anorexia se define como la pérdida del deseo de comer; mientras que la caquexia se caracteriza por una pérdida importante (de hasta 75% a 85%) del tejido adiposo y la masa muscular esquelética.

En los pacientes con cáncer, la anorexia y la caquexia pueden coexistir, aunque el grado de pérdida de peso no pueda atribuirse completamente a la disminución de la ingesta alimentaria. De hecho, el síndrome constitucional en las neoplasias puede producirse aun en presencia de una ingesta alimentaria normal y el aumento de la proteólisis muscular es detectable aun antes de que se produzca la pérdida de peso.² En consecuencia, en las personas caquécticas con cáncer la mera provisión de nutrientes por vía artificial no es efectiva en la prevención de la consunción muscular o para lograr el restablecimiento de la masa corporal magra debido a que las alteraciones metabólicas que acompañan el crecimiento tumoral evitan que el huésped utilice adecua-

Resumen

El síndrome de anorexia-caquexia es muy prevalente en los pacientes con cáncer, repercute sobre la morbimortalidad y altera la calidad de vida. La anorexia se define como la pérdida del deseo de comer; mientras que se considera caquexia la consunción progresiva de la masa muscular esquelética y del tejido adiposo. La patogénesis del síndrome de anorexia-caquexia es multifactorial, pero los factores tumorales y las citoquinas parecen cumplir un papel significativo y representan un objetivo terapéutico adecuado. En los músculos, el incremento de la proteólisis y la disminución de la síntesis de proteínas llevan al deterioro muscular esquelético; mientras que el aumento de la lipólisis y la disminución de la lipogénesis producen la consunción del tejido adiposo. Las alteraciones neuroquímicas parecen representar el mecanismo patogénico de la anorexia y de la reducción de la ingesta alimentaria. El enfoque terapéutico del síndrome de anorexia-caquexia asociado al cáncer debe centrarse en los mecanismos patogénicos. De este modo, la estrategia terapéutica óptima debe dirigirse a contrarrestar los cambios en los hábitos alimentarios y las alteraciones metabólicas relacionadas con el tumor.

Palabras clave: anorexia, caquexia, cáncer, patogénesis, terapia

damente los macronutrientes provistos por la alimentación enteral o parenteral.³

Mecanismos patogénicos

En condiciones normales, la degradación proteica dentro de los músculos esqueléticos se equilibra por la síntesis compensadora de proteínas. Durante el cáncer, la disminución progresiva de la masa muscular esquelética se produce debido al incremento del catabolismo de las proteínas musculares⁴⁻⁵ y a la disminución de la síntesis proteica.⁶ Por el contrario, la síntesis de proteínas hepáticas de fase aguda aumenta, lo cual lleva a la disipación de energía.⁷ Hay tres vías proteolíticas principales responsables del catabolismo proteico en los músculos esqueléticos. Entre éstas, la proteólisis dependiente de ubiquitina-ATP parece representar la vía más importante para la degradación proteica en la caquexia asociada al cáncer.⁸ La caquexia en las neoplasias también se caracteriza por la inhibición de la lipogénesis y por la pérdida marcada del tejido adiposo debido al incremento de la lipólisis.⁹ El metabolismo energético también está alterado durante el crecimiento tumoral, lo cual frecuentemente lleva al aumento del gasto calórico, posiblemente por los cambios en la expresión de proteínas de desacople.¹⁰

Los factores desencadenantes moleculares de la consunción del tejido adiposo y muscular, como se observa en la caquexia, son el factor movilizador de lípidos, que promueve la degradación del tejido adiposo en ácidos grasos libres,¹¹ y el factor inductor de proteólisis, que provoca el clivaje proteico en aminoácidos dentro de los músculos esqueléticos.¹² La actividad de estos factores desencadenantes parece ser inducida por diversas citoquinas proinflamatorias como la interleuquina (IL) 1, la IL-6 y en especial, el factor de necrosis tumoral alfa (FNT-alfa).

Recepción: 12/7/2005 - Aprobación: 15/3/2006

Participaron en la investigación: Alessio Molino, Department of Clinical Medicine, University La Sapienza; Filippo Rossi-Fanelli, Full Professor of Medicine, Chairman of the Department of Clinical Medicine, University La Sapienza, Roma, Italia.

Enviar correspondencia a: Dr. Alessandro Laviano, Department of Clinical Medicine, University La Sapienza. Viale dell'Università 37, 00185 Roma, Italia.

La patogénesis de la anorexia en el cáncer es multifactorial, pero las alteraciones de los mecanismos fisiológicos centrales parecen cumplir un papel crucial. En condiciones normales la ingesta energética se controla principalmente en el núcleo arcuato del hipotálamo por poblaciones neuronales específicas que integran las señales sanguíneas periféricas que conducen la información energética y del estado adiposo.¹³ Hay datos firmes que parecen sugerir que la anorexia en el cáncer está mediada por la incapacidad del hipotálamo para responder apropiadamente a las señales periféricas indicadoras de déficit de energía.

La IL-1 y el FNT-alfa pueden cumplir un papel importante en mediar la "resistencia hipotalámica" por medio de la hiperactivación de las neuronas anorexígenas y la supresión de la actividad de las células neuronales profágicas.¹⁴ La alteración mediada por citoquinas del sistema monoaminérgico hipotalámico y, particularmente del sistema serotoninérgico, contribuye significativamente a la modulación de estos efectos.¹⁴

Métodos diagnósticos

La anorexia se define como la pérdida del deseo de comer y su diagnóstico se basa frecuentemente en la presencia de disminución del apetito. Sin embargo, la presencia de anorexia debe caracterizarse mejor por la identificación de síntomas más objetivos y por la valoración de su gravedad mediante una escala analógica visual. Por ende, identificamos diversos síntomas que interfieren con la regulación de la ingesta alimentaria, probablemente relacionados con los cambios en los mecanismos hipotalámicos que controlan la ingesta calórica.¹⁵ Estos síntomas son: saciedad temprana, náuseas-vómitos, aversión a la comida, cambios en el olfato y el gusto. Su presencia se investiga mediante un cuestionario y las personas que comunican al menos uno de estos síntomas se consideran anoréxicas.

La pérdida de peso es la manifestación más aparente de la caquexia y frecuentemente se utiliza para diagnosticarla. No obstante, la caquexia en el cáncer debe sospecharse aun cuando no hay pérdida de peso, debido a que se produce un incremento de la proteólisis incluso antes de que la pérdida de peso se torne evidente.¹⁶

Importancia clínica

La prevalencia de anorexia en el cáncer todavía requiere ser evaluada con precisión, pero oscila entre 13% y 55% en los pacientes con neoplasias al momento del diagnóstico¹⁷⁻¹⁸ y alcanza su pico en aproximadamente el 65% de las personas con cáncer avanzado,¹⁹ debido a los efectos contribuyentes de los regímenes antineoplásicos intensivos.

La incidencia de pérdida de peso al momento del diagnóstico varía enormemente de acuerdo con la localización tumoral (tabla 1).^{16,20} La prevalencia más baja (30% a 40%) se encuentra en las neoplasias como el linfoma de Hodgkin, la leucemia linfocítica no aguda y el cáncer de mama; mientras que la mayor prevalencia (más del 80%) se encuentra en pacientes con carcinoma gástrico o pancreático.

La importancia clínica del síndrome de anorexia-caquexia se basa no sólo en su elevada prevalencia. Debe ser reconocido y tratado dado que impacta marcadamente en los pacientes con cáncer e influye sobre el curso clínico de la enfermedad. La presencia de saciedad temprana en cualquier estadio de la enfermedad incrementa significativamente el riesgo de muerte en un 30%.²¹ Análogamente, la magnitud de la pérdida de peso demora el inicio o la finalización de la terapia antitumoral intensiva²⁰ e influye negativamente sobre la supervivencia (tabla 2).

Un aspecto muy importante de la repercusión clínica del síndrome de anorexia-caquexia es su influencia sobre la calidad de vida. De hecho, recientemente se documentó que los puntajes de calidad de vida están mayormente determinados por la ingesta alimentaria y la pérdida de peso, que representan el 20% y el 30% del puntaje total, respectivamente.²²

Desafortunadamente, a pesar de su importancia clínica, el síndrome de anorexia-caquexia con frecuencia es pasado por alto por los médicos. La falta de reconocimiento de los aspectos nutricionales por los facultativos, especialmente los oncólogos, puede provocar resultados clínicos negativos debido a que los pacientes con cáncer deben comenzar las terapias antitumorales

Tabla 1. Incidencia de pérdida de peso en el cáncer según las diferentes localizaciones tumorales.

Sitio del tumor	Incidencia de pérdida de peso
Páncreas	83%
Gástrico	83%
Esófago	79%
Cabeza y cuello	72%
Colorrectal	55% - 60%
Pulmonar	50% - 66%
Próstata	56%
Mama	10% - 35%
Población general con cáncer	63%

Tabla 2. Efecto de la pérdida de peso, expresada como % del peso premórbido sobre la mediana de la supervivencia expresada en semanas.

Tumor	Sin PP	0-5% PP	5%-10% PP	< 10% PP	Valor de p
NSCLC	20	17	13	11	< 0.01
Próstata	46	30	18	9	< 0.05
Colorrectal	43	27	15	20	< 0.01

PP: pérdida de peso; NSCLC: cáncer pulmonar de células no pequeñas.

Tabla 3. Estrategias terapéuticas actualmente disponibles en la anorexia-caquexia asociada al cáncer.

Asesoramiento nutricional	Drogas
Comidas pequeñas pero frecuentes	Progestágenos (MA, MPA)
Evitar extremos en cuanto al sabor	Corticosteroides (dexametasona)
Evitar extremos en cuanto al olor	Cannabinoides (dronabinol)
Comidas de alta densidad calórica	
Limitar la ingesta de grasas	
Presentación de las comidas	
Ambiente agradable	
Suplementos orales	

MA: megestrol acetato; MPA: medroxiprogesterona acetato.

y antianorexia-caquexia concurrentemente cuando se realiza el diagnóstico. Este tipo de tratamiento combinado podría tener un efecto sinérgico que incremente las tasas de respuesta y mejore la calidad de vida.

Estrategias terapéuticas

El enfoque terapéutico ideal para la anorexia-caquexia es el tratamiento de la enfermedad de base.¹⁷ Sin embargo, con frecuencia no puede lograrse este objetivo. Por ende, debe diseñarse una estrategia terapéutica integrada que incluya tanto el asesoramiento nutricional como la terapia farmacológica (tabla 3).

Hábitos alimentarios

En los pacientes con anorexia-caquexia, la intervención nutricional individualizada e intensiva atenúa el deterioro del estado nutricional y acelera la recuperación de la calidad de vida global y de la función física.²³ La ingesta alimentaria puede mejorarse mediante la administración frecuente de pequeños volúmenes de comidas que son fáciles de digerir y de alta densidad calórica. En particular, debe prestarse atención a la presentación de las comidas. Es aconsejable evitar los alimentos con alto contenido graso ya que pueden exacerbar los síntomas de anorexia al retrasar el vaciamiento gástrico y los extremos en la temperatura y en el sabor debido a los cambios en el gusto y sabor que se producen en los pacientes anoréxicos.¹⁸

Terapia medicamentosa

La terapia medicamentosa debe dirigirse a contrarrestar los mecanismos patogénicos responsables de la anorexia y de la caquexia. Por ende, un enfoque potencialmente efectivo es el que se centra en la síntesis o actividad de las citoquinas, el cual está representado, principalmente en los seres humanos, por la administración de progestágenos y también de cannabinoides y corticoides.²⁴

El acetato de megestrol y el acetato de medroxiprogesterona constituyen la terapia de primera línea en la anorexia y la caquexia asociadas al cáncer.²⁴ Son sumamente efectivos en el alivio de los síntomas de la anorexia en las neoplasias²⁵ pero están contraindicados en los tumores dependientes de hormonas y su uso puede llevar a efectos adversos potencialmente graves, especialmente oligometrorragia, disfunción sexual y trombosis venosa

profunda. Además, los progestágenos son nutricionalmente ineficaces, ya que el aumento de peso inducido por estas drogas se debe principalmente a la retención de agua, mientras que no se demostró un efecto sobre la masa muscular esquelética.

Tratamientos futuros

Ácidos grasos omega 3

Hay dos tipos de ácidos grasos omega 3 de particular interés: el ácido eicosapentaenoico (EPA) y el ácido docosahexaenoico (DHA). Se demostró que estos ácidos grasos suprimen la producción de citoquinas proinflamatorias y mediadores derivados del ácido araquidónico.²⁶ En los pacientes con cáncer se observó que el complemento adecuado y prolongado con EPA puede llevar al aumento del peso corporal y de la masa corporal magra.²⁷ Además, el uso de suplementos orales enriquecidos con EPA y con alta densidad calórica parece incrementar la actividad física, lo cual puede reflejar una mejoría en la calidad de vida.²⁸ Finalmente, los suplementos enriquecidos con EPA probaron tener una eficacia similar a los progestágenos en el aumento del apetito y el peso en las personas anoréxicas y caquéticas con cáncer.²⁹ El uso de ácidos grasos omega 3 está limitado por la poca adhesión a la administración prolongada de complementos. Debido a que no todos los pacientes con caquexia asociada a neoplasias se benefician con el suplemento con ácidos grasos omega 3,³⁰ se necesitan más estudios para identificar el subgrupo genético y clínico de las personas con cáncer con mayor probabilidad de obtener efectos favorables.

Agentes antiserotoninérgicos

La anorexia y la caquexia asociadas al cáncer pueden ser tratadas mediante la interferencia con los eventos neuroquímicos posteriores de la activación de citoquinas. La neurotransmisión hipotalámica serotoninérgica representa un ejemplo adecuado. La serotonina hipotalámica es un neurotransmisor involucrado en la regulación del apetito y de la ingesta calórica por medio del inicio de la saciedad. Diversos datos clínicos y experimentales sugieren que la anorexia en las neoplasias puede deberse, al menos en parte, al aumento de la actividad serotoninérgica hipotalámica. La síntesis hipotalámica de serotonina depende de la disponibilidad cerebral de su precursor, el aminoácido triptófano, cuyo ingreso en el cerebro se reduce por la administración oral de aminoácidos de cadena ramificada (BCAA), debido a que compiten con el triptófano por el mismo sistema de transporte localizado en la barrera hematoencefálica.³¹ Por ende, la administración de BCAA puede reducir el ingreso de triptófano al cerebro y, en consecuencia, inhibir la neurotransmisión serotoninérgica e incrementar el apetito y la ingesta calórica. Congruentemente con esta hipótesis, el suplemento oral con BCAA demostró disminuir la anorexia y mejorar la ingesta energética en los pacientes anoréxicos con cáncer.³²

La administración de BCAA es interesante ya que puede representar un enfoque terapéutico integrado tanto para la anorexia como para la caquexia. Sinérgicamente con su efecto central sobre el aumento del apetito y de la ingesta calórica, los BCAA puede actuar también periféricamente mediante la inhibición de la consunción muscular esquelética. Se demostró que la serotonina puede activar los receptores hipotalámicos de melanocortina,³³ cuya función se relacionó con la consunción muscular.³⁴ Se postuló que la reducción en la actividad cerebral serotoninérgica por BCAA produce menor activación de los receptores de melanocortina, lo cual lleva a una disminución en la consunción muscular periférica. Además, datos experimentales recientes mostraron que la leuquina, uno de los tres BCAA, tiene efectos inhibidores sobre la actividad de la ubiquitina dependiente de ATP.³⁵

Agentes anticitoquinas

En modelos con animales, la terapia anticitoquinas es muy efectiva para contrarrestar la anorexia-caquexia asociada al cáncer.³⁶ En seres humanos, se encontraron diversas moléculas con actividad anticitoquinas. Se demostró que la pentoxifilina, la talidomida y la suramina redujeron significativamente la liberación de citoquinas.²⁴ Desafortunadamente, los resultados obtenidos son modestos; mientras que los potenciales efectos adversos desalientan su uso clínico.

Agentes antiinflamatorios

La producción de eicosanoides está involucrada en la patogénesis de la anorexia y de la caquexia asociadas al cáncer¹⁴ y se observó que los inhibidores de la ciclooxigenasa disminuyen el crecimiento tumoral y la anorexia.³⁷ Recientemente se demostró que el enfoque metabólico y nutricional integrado, que consiste en el tratamiento antiinflamatorio sistémico (indometacina asociada con eritropoyetina) y nutricional individualizado (apoyo nutricional oral o nutrición parenteral total domiciliaria) prolongó la supervivencia e incrementó la capacidad de ejercicio máxima en las personas con neoplasias.³⁸

Grelina

En un estudio piloto se demostró que la grelina, un péptido orexígeno secretado principalmente por las células gástricas,³⁹ incrementó la ingesta calórica en pacientes anoréxicos con cáncer cuando se infundió por vía intravenosa.⁴⁰ La grelina es una hormona única, dado que estimula la liberación de hormona de crecimiento (GH) y aumenta el apetito. En personas anoréxicas y caquéticas con cáncer, la grelina puede, simultáneamente, aumentar la ingesta de nutrientes, y su utilización, preservar la masa muscular. Sin embargo, el uso de grelina en pacientes con neoplasias debe considerarse con precaución debido al incremento en la producción de GH que puede estimular el crecimiento tumoral.

Conclusión

El síndrome de anorexia-caquexia se observa frecuentemente en pacientes con cáncer y tiene consecuencias clínicas debido a su impacto sobre el curso clínico de la enfermedad subyacente. Desafortunadamente, la conciencia de su importancia entre los profesionales involucrados en la atención clínica de las personas con cáncer es subóptima. En consecuencia, el compromiso grave del estado nutricional y la consunción aún constituyen una característica común de los pacientes con neoplasias. Es importante reconocer y tratar este síndrome lo más tempranamente posible, junto con la terapia antitumoral para contribuir a prolongar la supervivencia e influir positivamente sobre la calidad de vida.

Los autores no manifiestan "conflictos de interés".

Bibliografía

- Laviano A, Meguid MM, Inui A, et al. Therapy insight: cancer anorexia-cachexia syndrome – when all you can eat is yourself. *Nature Clin Pract Oncol* 2005; 2:158-165.
- Tisdale MJ. Cachexia in cancer patients. *Nat Rev Cancer* 2002; 2:862-871.
- Bossola M, Muscaritoli M, Costelli P, et al. Increased muscle ubiquitin mRNA levels in gastric cancer patients. *Am J Physiol* 2001; 280:R1518-R1523.
- Bozzetti F, Gavazzi C, Mariani L, et al. Artificial nutrition in cancer patients: which route, what composition? *World J Surg* 1999; 23:577-583.
- Norton JA, Stein TP, Brennan MF. Whole body protein synthesis and turnover in normal man and malnourished patients with and without cancer. *Ann Surg* 1981; 194:123-128.
- Lundholm K, Bennegard K, Eden E, et al. Efflux of 3-methylhistidine from the leg of cancer patients who experience weight loss. *Cancer Res* 1982; 42:4802-4818.
- Lundholm K, Bylund AC, Holm J, et al. Skeletal muscle metabolism in patients with malignant tumour. *Eur J Cancer* 1976; 12:465-473.
- Warren RS, Jeevanandam M, Brennan MF. Protein synthesis in the tumor-influenced hepatocyte. *Surgery* 1981; 98:275-281.
- Lecker SV, Solomon V, Mitch WE, et al. Muscle protein breakdown and critical role of the ubiquitin-proteasome pathway in normal and disease states. *J Nutr* 1999; 129:2275-2375.
- Goll DE, Thompson VF, Taylor RG, et al. Role of the calpain system in muscle growth. *Biochimie* 1992; 74:225-237.
- Drott C, Persson H, Lundholm K. Cardiovascular and metabolic response to adrenaline infusion in weight-losing patients with and without cancer. *Clin Physiol* 1989; 9:427-439.



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

Evaluación del embarazo luego de la cirugía bariátrica de la obesidad

Pregnancy outcome after bariatric surgery for obesity

Soroka University Medical Center, Ben Gurion University of the Negev, Beer-Sheva, Israel



Artículo breve escrito por el autor para la edición en papel. El artículo amplio se publica en SIIC En Internet: www.siicsalud.com/des/des049/06728000.htm



Eyal Sheiner, Columnista Experto de SIIC

Attending physician. Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Health Sciences, Soroka University Medical Center, Ben Gurion University of the Negev, Beer-Sheva, Israel

Página del autor: www.siicsalud.com/dato/dat049/06728000a.htm

Abstract

Obesity, generally defined as body mass index (BMI) of 30 kg/m² and above, is a universal growing epidemic. From a public health perspective, it represents an important modifiable risk factor for adverse health and pregnancy outcome. There is a significant association between obesity and diabetes mellitus, hypertensive disorders, ischemic heart disease and sleep apnea. During pregnancy, obesity is associated with fertility treatments, recurrent abortions, preeclampsia, gestational hypertension, gestational diabetes mellitus and other complications such as labor dystocia, mal-presentations, fetal macrosomia, and higher rates of cesarean deliveries. Bariatric surgery is the only effective treatment for morbidly obese patients, and these operations are performed predominantly among women. Few studies have addressed pregnancy outcome after obesity surgery. Basically, pregnancy outcome is comparable to controls of normal BMI. This review aims to present updates on the relationship between obesity and pregnancy outcomes, and the outcome of patients following bariatric surgeries.

Key words: cesarean delivery, diabetes mellitus, bariatric, obesity, pregnancy
Artículo completo en inglés: www.siicsalud.com/dato/dat049/06728000i.htm

La obesidad, generalmente definida como índice de masa corporal (IMC) de 30 kg/m² o más, es una epidemia universal, y se la considera como uno de los principales generadores de problemas sanitarios en la sociedad occidental.¹⁻⁴ Su prevalencia está aumentando mucho entre mujeres en edad reproductiva, por lo cual se presenta frecuentemente durante el embarazo.¹⁻⁴ Más de 18% de las mujeres estadounidenses cumplen con los criterios de obesidad.¹⁻⁴ Esta circunstancia es un factor condicionante para la aparición de enfermedades crónicas como diabetes, hipertensión, miocardiopatía coronaria y accidente cerebrovascular, razón por la cual pasó a ser un factor que contribuye a la mortalidad en el mundo occidental.⁵ Más aun, se atribuye a la obesidad una influencia perniciosa sobre la fertilidad y la evolución del embarazo.⁶⁻¹⁷

La cirugía bariátrica es el único tratamiento efectivo para la obesidad mórbida. Las operaciones correspondientes se llevan a cabo sobre todo en mujeres.^{18,19} Pocos estudios se ocuparon de la evolución del embarazo después de la cirugía para la obesidad. Esta revisión pretende actualizar, por una parte, la relación entre obesidad y evolución del embarazo, y por la otra, la respuesta de las pacientes a la cirugía bariátrica.

Obesidad durante el embarazo

Desde la perspectiva de la salud pública, la obesidad representa un factor adverso —aunque modificable— para la evolución del embarazo.¹² Se encuentra asociada a graves complicaciones obstétricas.⁶⁻¹⁰ Varios estudios comunicaron un aumento en la incidencia de diabetes gestacional, hipertensión y preeclampsia,

Resumen

La obesidad, generalmente definida como el índice de masa corporal (IMC) igual o mayor de 30 kg/m², es una epidemia mundial en progresión. Enfocada desde la perspectiva de la salud pública, representa un importante pero modificable factor adverso que condiciona los resultados de la salud y el embarazo. Existe una asociación significativa entre obesidad, por una parte, y diabetes, hipertensión, cardiopatía isquémica y apnea del sueño por la otra. Durante el embarazo, la obesidad se asocia con los tratamientos para fertilidad, abortos recurrentes, preeclampsia, hipertensión inducida por embarazo, diabetes gestacional y otras complicaciones tales como distocia del trabajo de parto, presentaciones distócicas, macrosomía fetal y altas tasas de cesárea. La cirugía bariátrica es el único tratamiento efectivo para pacientes con obesidad mórbida. Estas operaciones se hacen predominantemente entre mujeres jóvenes. Pocos estudios se dedicaron especialmente a la evolución del embarazo luego de la cirugía bariátrica. Básicamente, la evolución del embarazo es comparable a los controles con IMC normal. Esta revisión pretende actualizar la relación entre obesidad y evolución del embarazo, y los resultados obtenidos por las operaciones bariátricas.

Palabras clave: obesidad, bariátrica, embarazo, diabetes, cesárea

macrosomía fetal, distocia de hombro y nacimientos por cesárea (NC).⁶⁻¹⁴ Además, las mujeres obesas sufren mayores complicaciones anestésicas, como fracaso de la peridural, intubaciones dificultosas, operaciones prolongadas e infecciones posoperatorias, en comparación con mujeres con IMC normal.¹⁴⁻¹⁶ Por lo tanto, el aumento de las tasas de obesidad entre mujeres embarazadas es una preocupación para quienes están a cargo de la salud pública, por sus consecuencias en la atención prenatal y en la supervisión de los partos.

Se llevó a cabo un amplio estudio poblacional que compara todos los embarazos de pacientes obesas y no obesas del Negev, en el sur de Israel.²⁰ Se definió obesidad como un IMC de 30 kg/m² o más en el curso del embarazo.¹⁷ Muchos estudios documentaron la existencia de una asociación independiente entre obesidad y complicaciones debidas a hipertensión, por una parte, y a diabetes, por otra.^{3,4,9,10-14} Esta asociación es significativa en general, y particularmente durante el embarazo. Dado que los trastornos hipertensivos y la diabetes importan riesgos independientes significativos para alterar desfavorablemente la evolución del embarazo, incluido el NC, este estudio tiene el propósito de investigar el embarazo de las parturientas obesas que no padecen estas complicaciones. En consecuencia, las pacientes hipertensas y diabéticas fueron excluidas del análisis.

Entre 1988 y 2002, hubo 126 080 partos que cumplieron los criterios de inclusión, de los cuales 1 769 (1.4%) correspondieron a pacientes obesas. El peso al nacer fue significativamente más alto entre los hijos de las pacientes obesas y hubo mayores tasas de macrosomía fetal (peso al nacer igual o mayor de 4 kg) en este grupo. Las parturientas obesas tuvieron tasas más altas de cesárea, aborto recurrente, tratamiento para fertilidad y ruptura prematura de membranas en comparación con pacientes no obesas. Además, en las primeras fue más probable que se produjeran las situaciones siguientes: necesidad de inducir el trabajo

Recepción: 11/4/2006 - Aprobación: 25/4/2006

Enviar correspondencia a: Eyal Sheiner. 9301 Kenton, #406, Skokie IL, 60076, EE.UU.

Tabla 1. Factores de riesgo obstétrico y resultados en pacientes obesas y no obesas.

Características	Obesas (n = 1 769)	No obesas (n = 124 311)	p
Peso al nacer > 4 000 gramos	6.4%	4.5%	< 0.001
Cesárea previa	17.4%	10.0%	< 0.001
Abortos recurrentes	7.1%	4.8%	< 0.001
Tratamientos para fertilidad	4.2%	2.1%	< 0.001
Ruptura prematura de membranas	7.7%	6.0%	0.002
Inducción de trabajo de parto	18.3%	8.7%	< 0.001
Fracaso en la progresión. Primera etapa	6.0%	1.6%	< 0.001
Meconio	21.5%	16.2%	< 0.001
Presentación distócica	9.2%	5.9%	< 0.001
Cesárea	27.8%	10.8%	< 0.001
Transfusión	1.8%	1.3%	0.09
Fiebre preparto	0.9%	0.6%	0.06

Los datos son presentados como porcentajes y valores de p para significación estadística. Adoptado de Sheiner et al. Paediatr Perinat Epidemiol. 2004; 18:196-201.

de parto, fracaso en el progreso durante la primera etapa del trabajo (por ejemplo, distocia), líquido amniótico teñido con meconio, presentaciones distócicas y cesáreas, en comparación con las pacientes no obesas (tabla 1).

En conclusión, aun en un grupo seleccionado de pacientes sin hipertensión o diabetes, la obesidad materna constituyó un factor de riesgo independiente de realizar una cesárea y de otras complicaciones. El porcentaje de cesáreas atribuidas a obesidad se ha más que triplicado en los últimos 20 años;¹² en efecto el *odds ratio* para cesárea entre embarazadas con esa característica fue de 3.2. La asociación entre obesidad materna y evolución adversa puede inducir al obstetra a indicar cesárea. Dado el conocido incremento en el riesgo de que se presenten complicaciones anestésicas e infecciones posoperatorias,¹⁴⁻¹⁶ los obstetras deberán convencerse de llevar a cabo la prueba de parto a las pacientes obesas que no estén afectadas por diabetes ni hipertensión.

Cirugía bariátrica y embarazo

Dado que el tratamiento con dieta es relativamente ineficaz para manejar la obesidad a largo plazo, la cirugía bariátrica es reconocida como el tratamiento más destacado. El Congreso de Consenso de 1991 de los *National Institutes of Health* de los EE.UU. concluyó que la cirugía bariátrica es el único tratamiento efectivo de la obesidad mórbida.¹⁸ Las correspondientes operaciones se realizan con preferencia en mujeres.¹⁹ Pocos estudios se ocuparon de la evolución del embarazo después de la cirugía para la obesidad.²¹⁻²⁷ Debido a que la cantidad de pacientes de este grupo está en aumento, sin duda serán parte de la práctica diaria de muchos obstetras en el futuro próximo. Las operaciones bariátricas pueden dividirse en dos categorías principales, sobre la base del método aplicado para perder peso: las exclusivamente restrictivas y aquellas que comprometen elementos de malabsorción.²⁸⁻³⁰ Las operaciones restrictivas actúan disminuyendo la ingesta de comida y por consiguiente el peso corporal. Las cirugías que inducen malabsorción producen reducción ponderal mediante la creación

Tabla 2. Características clínicas y evolución del embarazo en pacientes con cirugía bariátrica previa y sin ella.

Características	Cirugía bariátrica (n = 298)	Sin cirugía bariátrica (n = 158 912)	p
Edad de la madre (años ± DE)	29.1 ± 5.7	28.3 ± 5.9	0.026
Tiempo de gestación (semanas ± DE)	39.2 ± 2.1	39.1 ± 2.3	0.362
Peso al nacer > 4 kg	28 (9.4%)	7 268 (4.6%)	< 0.001
Hipertensión crónica	16 (5.4%)	2 776 (1.7%)	< 0.001
Diabetes gestacional	28 (9.4%)	8 009 (5.0%)	0.001
Inducción del trabajo de parto	71 (23.8%)	17 363 (10.9%)	< 0.001
Inducción fracasada	5 (1.7%)	596 (0.4%)	< 0.001
Cesárea	75 (25.2%)	19 341 (12.2%)	< 0.001
Mortalidad perinatal	1 (0.3%)	2 353 (1.5%)	0.102
Apgar 1 minuto < 7	16 (5.5%)	6 933 (4.5%)	0.411
Apgar 5 minutos < 7	3 (1.0%)	954 (0.6%)	0.371
Malformaciones congénitas	15 (5.0%)	6 333 (4.0%)	0.355
Nivel de hemoglobina posparto	11.2 ± 1.6 g/dl	12.1 ± 1.5 g/dl	0.963

Los datos son expresados como mediana ± desviación estándar (DE), o números y porcentajes. Adoptado de Sheiner et al. Am J Obstet Gynecol 2004;190: 1335-1340.



Figura 1. Distribución de los casos de cirugía bariátrica a lo largo del tiempo.

de un cortocircuito intestinal. Las tasas de complicaciones mayores, como fístulas y peritonitis, así como la mortalidad, son menores de 1%. Sin embargo, pueden tener lugar deficiencias nutricionales después de procedimientos que generan malabsorción.²⁸⁻³⁰ La cirugía bariátrica permite interrumpir el tratamiento para diabetes en más de 60% de las pacientes y conduce a una mejoría en el control de la glucemia, debido principalmente a la pérdida significativa de peso.³¹⁻³⁴

El más importante estudio diseñado para investigar la evolución del embarazo y el parto entre pacientes sometidas a cirugía bariátrica se llevó a cabo en nuestra institución.²¹ Se practicaron operaciones restrictivas e inductoras de malabsorción, tanto mediante técnicas abiertas como laparoscópicas, aunque la mayoría fue del primer tipo.

Durante el período de estudio se produjeron 159 210 partos, de los cuales 298 (0.2%) correspondieron a pacientes con cirugía bariátrica previa. La figura 1 muestra la distribución de los casos quirúrgicos a lo largo de los años. En ella se percibe una tendencia creciente con el correr del tiempo (p = 0.017). La prevalencia de cirugía bariátrica se está incrementando en general y también entre embarazadas. Las pacientes con antecedentes de cirugía bariátrica tendieron a ser de mayor edad, aunque con menor número de embarazos y de partos.

El peso al nacer fue significativamente más elevado entre las pacientes del grupo operado, y también hubo tasas más altas de alteraciones debidas a hipertensión y diabetes que en el resto de la población. De igual modo se percibió una tendencia a trabajo de parto inducido y a cesárea. No se reconocieron diferencias significativas entre los grupos, cuando se analizó la mortalidad perinatal y los bajos puntajes de Apgar a 1 y 5 minutos del nacimiento. Los principales hallazgos se resumen en la tabla 2.

En conclusión, parecería que la cirugía bariátrica previa no se asoció a una evolución perinatal adversa. La mortalidad perinatal, las malformaciones congénitas y los puntajes de Apgar fueron similares independientemente de ese antecedente quirúrgico. Igualmente, otros estudios comunicaron que los embarazos después de la cirugía bariátrica no sufrieron complicaciones y fueron bien tolerados por las futuras madres.²³⁻²⁵ Estos resultados deberían ayudar a tomar una decisión a las mujeres obesas que tuvieran la posibilidad de optar por este tratamiento quirúrgico, ya que la evolución del embarazo no es afectada negativamente por estas intervenciones quirúrgicas.

Cirugía bariátrica, diabetes gestacional y embarazo

La cirugía bariátrica previa no se asocia con resultados perinatales adversos. Entre las pacientes que fueron sometidas a cirugía bariátrica se observaron altas tasas de diabetes gestacional.²¹

Las razones que facilitan el control de la diabetes que sucede a la cirugía bariátrica incluyen pérdida de peso y cortocircuito quirúrgico del duodeno hormonalmente activo y del yeyuno proximal.³⁵ La restricción calórica que deriva en pérdida de peso está asociada sin duda con un cambio favorable en la sensibilidad a la insulina y a los niveles de glucosa en sangre.^{31,32} Las alteraciones de la fisiología del tubo digestivo resultantes del cortocircuito gástrico e intestinal incluyen la producción aumentada del péptido 1 similar al glucagón, el cual promueve la secreción de insulina e inhibe la producción de glucosa por el hígado, y la secreción de glucagón por el páncreas.³⁵

Recientemente, nuestro grupo investigó si las pacientes con diabetes gestacional que fueron sometidas a cirugía bariátrica enfrentan mayores riesgos por el embarazo que las diabéticas no operadas.²⁸

Se incluyeron todos los nacimientos de madres diabéticas (n = 8 014) cuyos partos tuvieron lugar entre 1998 y 2002. Veintiocho lo fueron de pacientes con cirugía bariátrica, en su mayoría mediante operaciones restrictivas, en lugar de procedimientos inductores de malabsorción, sobre todo instalación de banda gástrica. No hubo casos de obstrucción gastrointestinal ni de síndrome de *dumping*, y sólo uno de dilatación de la bolsa gástrica que había sido operada por vía laparoscópica después del embarazo. Un caso de cortocircuito gástrico con Y de Roux se complicó con deficiencia de vitamina B₁₂.

No hubo diferencias significativas en relación con las características clínicas del embarazo ni del trabajo de parto entre las pacientes operadas, en comparación con el grupo control, excepto las altas tasas de tratamientos de fertilidad en el grupo de cirugía bariátrica. El resultado perinatal fue comparable entre los grupos, sin diferencias significativas en la aparición de complicaciones como distocia de hombro, mortalidad perinatal, malformaciones congénitas y bajos puntajes de Apgar a 1 y 5 minutos.

En conclusión, la cirugía bariátrica previa no se asocia con resultados perinatales adversos en pacientes con diabetes gestacional. Las pacientes operadas que luego padecieron diabetes gestacional no experimentaron mejor ni peor evolución del embarazo en comparación con aquellas sin antecedentes quirúrgicos de este tipo. Más aun, la diabetes se controló bien y hubo muy baja tasa de complicaciones durante el embarazo debidas a la cirugía gástrica previa.

El autor no manifiesta "conflictos de interés".



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

Prueba del aliento con ¹³C-urea para el diagnóstico de la infección por *H. pylori* mediante espectrometría de masa y espectrofotometría de infrarrojos

Breath test with ¹³C-urea for H. pylori infection diagnosis by means of mass spectrometry and infrared spectrophotometry



Artículo breve escrito por el autor para la edición en papel. El artículo amplio se publica en SIIC. En Internet: www.siicsalud.com/des/des049/06630000.htm

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



Javier P. Gisbert, Columnista Experto de SIIC
Médico Adjunto de Aparato Digestivo. Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario de la Princesa, Universidad Autónoma de Madrid, Madrid, España
Página del autor: www.siicsalud.com/dato/dato049/06630000a.htm

Resumen

La prueba del aliento con urea (PAU) se basa en la capacidad de la ureasa producida por *H. pylori* para hidrolizar una solución de urea previamente marcada con el isótopo ¹³C o ¹⁴C. La utilización de ¹³C comporta indudables ventajas, ya que se trata de un isótopo natural estable y no radiactivo. La PAU es considerada actualmente como la técnica de elección para confirmar la erradicación de *H. pylori* (cuando no es precisa la gastroscopia), lo que deberá comprobarse al menos cuatro semanas después de haber finalizado el tratamiento antibiótico. La exactitud diagnóstica de la PAU es muy elevada, superior al 90%, probablemente debido a que valora la totalidad de la mucosa gástrica, a diferencia de los métodos diagnósticos basados en el análisis de la muestra obtenida por biopsia. Para la realización de la PAU se emplea tradicionalmente un espectrómetro de masas de relaciones isotópicas (isotope ratio mass spectrometer [IRMS]). Más recientemente se desarrollaron otras técnicas, entre las que destaca la espectrofotometría de infrarrojos (NDIRS). Ambos equipos poseen una similar y elevada exactitud diagnóstica. La utilización del IRMS podría ser más apropiada en hospitales donde se realicen numerosas pruebas del aliento o en aquellos sitios que actúen como centros de referencia para la recepción de muestras procedentes de otros lugares. El NDIRS, por su parte, constituye una atractiva alternativa para los laboratorios que procesan un reducido número de muestras o para el uso en la propia consulta.

Palabras clave: *Helicobacter pylori*, diagnóstico, prueba del aliento, ¹³C-urea, espectrómetro de masas, infrarrojos

La infección por *H. pylori* desempeña un papel fundamental en el desarrollo de diversas lesiones gastroduodenales, por lo que

su identificación representa un tema clínicamente relevante. Los métodos diagnósticos de la infección por *H. pylori* se han dividido tradicionalmente en directos e indirectos.¹ Los primeros se basan en la demostración directa del microorganismo mediante el estudio de muestras obtenidas por biopsia gástrica. Son, por lo tanto, técnicas que precisan una endoscopia y por ello resultan agresivas o molestas para el enfermo. Los métodos indirectos se basan en

Recepción: 14/2/2006 - Aprobación: 4/5/2006

Enviar correspondencia a: Javier P. Gisbert. Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario de la Princesa, Universidad Autónoma de Madrid, 28669, Madrid, España.

el estudio y la detección de ciertas características de la bacteria (por ejemplo la capacidad de hidrolizar la urea) o de la respuesta del sistema inmunitario del huésped frente a la infección (cuantificación de anticuerpos específicos mediante las diversas pruebas serológicas). Este tipo de técnicas no precisan endoscopia y, por lo tanto, pueden considerarse poco agresivas o poco molestas para el enfermo. La prueba del aliento con urea (PAU) se basa en la capacidad de la ureasa producida por *H. pylori* para hidrolizar una solución de urea previamente marcada con los isótopos ^{13}C o ^{14}C . Como se representa gráficamente en la figura 1, el CO_2 marcado se absorbe, difunde a la sangre, es transportado a los pulmones y de allí excretado a través del aire espirado.²⁻⁴

La utilización de ^{13}C comporta indudables ventajas (en comparación con el ^{14}C), ya que se trata de un isótopo natural estable y no radiactivo, que puede emplearse tantas veces como sea necesario.⁵ Por el contrario, la PAU que utiliza ^{14}C , técnica que no está autorizada por las autoridades sanitarias españolas para el diagnóstico de *H. pylori*, se asocia con una dosis de radiación que, aunque considerablemente baja, hace necesario disponer de licencia para su manejo, precisa un almacenamiento adecuado y no permite su empleo en mujeres embarazadas o en niños. En esta última población, la PAU con ^{13}C se configura como una prueba ideal para la determinación de la infección por *H. pylori*, habiéndose demostrado recientemente que dicha prueba posee el mismo rendimiento diagnóstico –excelente– en niños y en adultos.^{5,6} En el otro extremo de la vida, algunos autores comprobaron cómo la PAU es también notablemente precisa para diagnosticar la infección por *H. pylori* en los pacientes ancianos.^{5,7}

La PAU es considerada la técnica de elección para confirmar la erradicación de *H. pylori* (cuando no es precisa la gastroscopia), lo que deberá comprobarse al menos cuatro semanas después de haber finalizado el tratamiento antibiótico.^{8,9} En estas situaciones la PAU confirma tempranamente la desaparición de *H. pylori* tras el tratamiento, a diferencia de las técnicas serológicas, que precisan un período prolongado de tiempo para demostrar el efecto de la erradicación.¹⁰

La exactitud diagnóstica de la PAU ha sido muy elevada en la mayoría de los estudios publicados, entre el 90% y el 100%, e incluso con cifras superiores al 95% cuando únicamente se consideran aquellos protocolos metodológicamente más correctos.^{2-5,10-19} La elevada sensibilidad obtenida en la mayoría de los estudios podría deberse a que la PAU valora la totalidad de la mucosa gástrica, a diferencia de los métodos diagnósticos basados en el análisis de la muestra obtenida por biopsia.

Se propusieron numerosas modificaciones de la técnica de la PAU y se publicaron multitud de trabajos en relación con su metodología, a pesar de lo cual en la actualidad no existe todavía una estandarización definitiva de la prueba.⁵ Para la realización de la PAU se emplea tradicionalmente un espectrómetro de masas de relaciones isotópicas (*isotope ratio mass spectrometer* [IRMS]) y, más recientemente, se desarrollaron otras técnicas para detectar ^{13}C en el aire espirado, entre las que destaca la que utiliza un espectrofotómetro de infrarrojos no dispersivo (*nondispersive isotope-selective infrared spectrophotometer* [NDIRS]).⁵

Espectrometría de masas (IRMS)

Numerosos estudios demostraron que la PAU realizada mediante IRMS goza de una elevada exactitud diagnóstica.⁵ No obstante, aunque es una prueba ampliamente utilizada, hasta hace poco su validez diagnóstica no había sido evaluada en España en un ensayo clínico diseñado a tal efecto. Así, el objetivo de un reciente estudio fue validar en nuestro medio la PAU como método diagnóstico de la infección por *H. pylori*, tanto para la detección inicial de la infección como para la confirmación de su erradicación después del tratamiento, comparándola frente a un "patrón de referencia".²⁰ En dicho estudio multicéntrico participaron los servicios de Gastroenterología de siete hospitales españoles. Se incluyeron dos grupos de pacientes, pretratamiento y postratamiento, para evaluar por separado la validez diagnóstica de la PAU antes y después de haber recibido terapia para la erradicación de *H. pylori*. Según el "patrón de referencia" se consideraron pacientes infectados aquellos en los que tanto la histología como la prueba rápida de la ureasa fueran positivas, y pacientes no infectados aquellos con ambas pruebas negativas. Para la realización de la PAU en el mencionado estudio²⁰ se empleó el test comercial Tau-Kit® (Isomed, S.L.,

Madrid, España), a continuación se detallan los aspectos técnicos de su realización. El paciente permanece en ayunas al menos durante 6 horas antes de la prueba. Inicialmente se administra una solución edulcorada de ácido cítrico (4.2 g, Citral pylori®) disuelta en 200 cm³ de agua. Diez minutos después se lleva a cabo la recolección de dos muestras para la determinación del valor basal de la prueba. La recolección de aire se realiza mediante una cánula de plástico flexible, la cual se introduce en el tubo de recolección de muestra para posteriormente espirar suavemente hasta que la superficie interna de dicho tubo quede recubierta de vapor condensado. La solución de urea se prepara disolviendo un comprimido de 100 mg de este sustrato en 50 cc de agua. Treinta minutos después de la administración de la solución de urea se recogen nuevamente muestras de aire espirado. De este modo, la duración aproximada del procedimiento es de 40 minutos. Para la lectura de la prueba se utiliza un espectrómetro de masas, y los resultados de cada muestra de aliento son emitidos en unidades delta, que llevan incluido un factor corrector (un gas de composición y concentración conocidas, el cual es analizado de la misma manera y al mismo tiempo que lo son las muestras a estudiar). Este valor delta está estandarizado y se define internacionalmente como la expresión en tantos por mil de la relación de $^{13}\text{C}/^{12}\text{C}$ del paciente con respecto al estándar. Así, se dispone de dos valores delta para cada paciente, uno basal y otro posterior, y la diferencia algebraica entre ambos nos dará el valor final suministrado por el laboratorio.

El citado estudio²⁰ demuestra que la PAU tiene una excelente exactitud tanto para el diagnóstico inicial de la infección por *H. pylori* como para la confirmación de su erradicación después del tratamiento. Así, el área bajo la curva ROC, que valora globalmente el rendimiento de todos los puntos de corte de la PAU, fue de 0.99 (su valor máximo es de 1), tanto pretratamiento como tras administrar tratamiento de erradicación. La elevada sensibilidad obtenida en nuestro estudio (96% pretratamiento y 100% postratamiento) podría deberse a que, como se mencionó previamente, la PAU valora la totalidad de la mucosa, a diferencia de los métodos diagnósticos basados en el análisis de la muestra obtenida por biopsia gástrica, que están sujetos por tanto a la distribución heterogénea de *H. pylori* en la cavidad gástrica. No obstante, el empleo de antibióticos, bismuto o inhibidores de la bomba de protones en los días previos a la realización de la prueba es una causa demostrada de resultados falsos negativos,⁵ si bien estas circunstancias fueron motivo de exclusión en nuestro estudio. De este modo, se recomienda que transcurra al menos un mes desde la finalización del tratamiento antibiótico hasta la realización de la prueba y al menos 14 días desde la retirada de los inhibidores de la bomba de protones.^{5,8} Por otra parte, se sugirió (aunque no se demostró) que pueden obtenerse resultados falsos negativos en pacientes a los que se les realizó una endoscopia en las 4 horas anteriores, por el cambio de la presión parcial de oxígeno en la luz gástrica, que puede disminuir la actividad ureásica de *H. pylori*, por lo que en nuestro protocolo debía existir una separación mínima de un día entre ambas pruebas. La especificidad de la PAU en nuestro estudio fue también excelente (100% pretratamiento y 97% postratamiento). Aunque se describió que, al menos en teoría, pueden obtenerse resultados falsos positivos como consecuencia de la existencia en el estómago de otras bacterias productoras de ureasa, la relevancia clínica de este hecho parece ser muy limitada.⁵

La dosis precisa de urea no está claramente establecida, habiéndose disminuido ésta progresivamente con el paso del tiempo. Mientras las primeras pruebas se realizaron con 350 mg de urea,²¹ posteriormente se emplearon con éxito 125 o 100 mg. Más recientemente se sugirió que 75 mg serían suficientes para obtener buenos resultados.⁵ Por último, diversos estudios confirmaron que incluso 50 mg de urea permitirían obtener una excelente exactitud diagnóstica.²²⁻²⁸

Se emplearon distintas "comidas de prueba" con la intención de mejorar los resultados de la PAU, pues se sugirió que la administración de urea sin dicho preparado previo daría lugar al vaciamiento del sustrato antes de que pudiera producirse la suficiente interacción con *H. pylori*, con el consiguiente riesgo de resultados falsos negativos.⁵ La solución de ácido cítrico es, en la actualidad, una de las más utilizadas, y se describió que gracias a su empleo se obtienen concentraciones máximas de $^{13}\text{CO}_2$ en aliento más

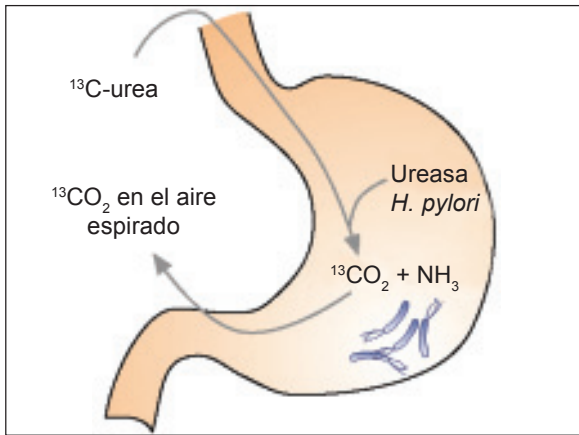


Figura 1. Fundamento de la prueba del aliento con urea marcada con ^{13}C .

elevadas y tempranas.²⁹⁻³⁵ Consecuentemente, se sugirió que la administración de ácido cítrico incrementaría el poder de discriminación entre los valores positivos y negativos de la PAU.³⁶

No obstante, es preciso señalar que algunos autores obtuvieron también resultados esperanzadores sin emplear ácido cítrico (u otra "comida de prueba"),^{22,35,37-44} aunque alguno de estos estudios únicamente incluyó pacientes que no habían recibido tratamiento de erradicación,³⁵ o un número muy reducido de éstos postratamiento.^{22,41} En este sentido, la exactitud diagnóstica de la PAU debe evaluarse y confirmarse no sólo antes de recibir tratamiento sino también tras la administración de antibióticos para *H. pylori*, situación en la que, a pesar de la persistencia de la infección, la densidad de microorganismos en la mucosa gástrica es menor. De este modo, Menegatti y col.⁴⁵ demostraron que la sensibilidad de la PAU con ácido cítrico para el diagnóstico de la infección por *H. pylori* tras el tratamiento de erradicación es del 100%, mientras que esta cifra desciende hasta el 80% cuando se prescinde del ácido cítrico.

En resumen, a la espera de más estudios que clarifiquen definitivamente el tema, probablemente deba seguir empleándose una "comida de prueba" (especialmente una solución de ácido cítrico) en el protocolo de la PAU. Aunque es posible que el beneficio de administrar esta "comida de prueba" se restrinja a unos pocos casos concretos, la simplicidad, buena tolerancia y reducido costo del ácido cítrico probablemente hacen recomendable su empleo sistemático en la práctica clínica.

El IRMS tiene algunas ventajas con respecto al NDIRS.⁵ En primer lugar, la precisión del IRMS es muy elevada, lo que exige la obtención de tan sólo una pequeña cantidad de aire espirado en tubos de reducido tamaño (10 cm³); en contraste, el NDIRS precisa la obtención de un volumen de aire considerablemente mayor, por lo que se necesita utilizar bolsas en lugar de tubos. En segundo lugar, el IRMS permite el procesamiento automatizado de un elevado número de muestras (más de 200, esto es, más de 100 pacientes al día), lo que lo hace ideal para grandes centros sanitarios, típicamente de referencia, donde se realicen numerosas pruebas del aliento; sin embargo, el NDIRS sólo permite el procesamiento de un número muy limitado de muestras, generalmente menos de 40 (esto es, menos de 20 pacientes al día). Por último, el pequeño tamaño de los tubos del IRMS en los que se recoge el aire espirado facilita el almacenamiento de las muestras y su envío a otros centros, lo que permite que el equipo esté disponible únicamente en algunos centros de referencia, con lo que se abaratan los costos considerablemente.

Sin embargo, el IRMS se asocia con una serie de inconvenientes, como su elevado costo, su relativa complejidad de uso y mantenimiento, su considerable tamaño y una cierta demora en la obtención de los resultados.⁵ Por ello, en época más reciente se desarrollaron otras técnicas para detectar ^{13}C en el aire espirado, entre las que destaca el NDIRS.⁵

Espectrofotometría de infrarrojos (NDIRS)

Diversos autores demostraron que la PAU realizada mediante NDIRS, al igual que ocurría con el IRMS, goza de una elevada exactitud diagnóstica.⁵ En un reciente estudio realizado en nuestro

medio se pretendió comparar la exactitud de ambas técnicas –IRMS y NDIRS– para el diagnóstico de la infección por *H. pylori*, tomando como referencia una combinación de métodos diagnósticos basados en la biopsia gástrica.⁴⁶ Se incluyó prospectivamente una serie de pacientes en un ensayo clínico multicéntrico en el que participaron los servicios de Gastroenterología de cuatro hospitales españoles. Se incluyeron dos grupos de pacientes, pretratamiento y postratamiento, para evaluar por separado la validez diagnóstica de la PAU antes y después de haber recibido terapia para erradicar *H. pylori*. Según el "patrón de referencia" se consideraron pacientes infectados aquellos en los que tanto la histología como el test rápido de la ureasa fueron positivos, y pacientes no infectados aquellos con ambas pruebas negativas.

Para realizar la PAU en el mencionado estudio⁴⁶ se empleó el test comercial Tau-Kit® (Isomed, S.L., Madrid), cuyos aspectos técnicos se detallaron previamente. La recolección de aire para el NDIRS, que tuvo lugar inmediatamente después de la obtención de aire para el IRMS, se llevó a cabo soplando en una bolsa de aluminio que tiene un volumen de 250 cm³. La solución de urea se preparaba disolviendo un comprimido de 100 mg de este sustrato en 50 cc de agua, solución que era bebida inmediatamente por el paciente. Treinta minutos después de la administración de la solución de urea se recogían nuevamente muestras de aire espirado (en tubos, para el IRMS, y en bolsas, para el NDIRS).

Para la lectura de la prueba con el NDIRS en el referido estudio⁴⁶ se empleó el equipo comercial UBIT-IR200 (Otsuka Electronics, Co, Osaka, Japón). El funcionamiento del NDIRS se basa en la diferencia que existe en la absorción de un espectro de infrarrojos por el $^{12}\text{CO}_2$ y el $^{13}\text{CO}_2$. Así, las moléculas de $^{12}\text{CO}_2$ absorben exclusivamente las radiaciones electromagnéticas con una longitud de onda de $4\,280 \pm 20$ nm, mientras que las moléculas de $^{13}\text{CO}_2$ absorben únicamente las radiaciones con una longitud de onda de $4\,412 \pm 50$ nm. Sobre la base de esta pequeña diferencia se puede determinar la relación $^{13}\text{CO}_2/^{12}\text{CO}_2$ por métodos de fotometría infrarroja. De este modo, el equipo compara la absorción de infrarrojos en las muestras obtenidas antes y después de la administración de ^{13}C -urea, calculando la diferencia entre las relaciones de $^{13}\text{CO}_2/^{12}\text{CO}_2$ de ambas muestras, y emitiendo el resultado en unidades delta.

El mencionado estudio⁴⁶ demuestra, por primera vez en nuestro país, que las dos técnicas evaluadas para la realización de la PAU, IRMS y NDIRS, poseen una similar y elevada exactitud para el diagnóstico de la infección por *H. pylori*. Así, el área bajo la curva ROC fue de 0.96. Estos buenos resultados se confirmaron tanto en los pacientes que no habían recibido tratamiento como en aquellos en los que se realizaba la PAU con intención de confirmar el éxito en la erradicación de *H. pylori*. Por otra parte, los valores medios de la PAU mediante el IRMS y el NDIRS fueron similares y se demostró una excelente correlación entre los valores de la PAU obtenidos con ambas técnicas.

Diversos autores compararon directamente, en el mismo estudio, la precisión diagnóstica de estas dos opciones de la PAU, y todos ellos confirmaron su excelente correlación.^{23,47-58} Otros investigadores demostraron también excelentes resultados en estudios no comparativos, empleando únicamente el NDIRS.^{44,59-70}

El NDIRS se asocia con una serie de ventajas, entre las que se destaca, en primer lugar, su menor costo (que es menos de la mitad que el correspondiente al IRMS). Otra ventaja del NDIRS es que tiene un mantenimiento más sencillo que el IRMS, entre otros motivos porque no necesita helio para su funcionamiento. El pequeño tamaño del NDIRS, en comparación con el IRMS, supone otra ventaja adicional, ya que hace del primer método una atractiva opción para los laboratorios que procesan un reducido número de muestras o para el uso en la propia consulta del médico. Esta última indicación se ve favorecida por la rapidez con la que se obtienen los resultados, pues éstos están disponibles en aproximadamente 6 minutos.

El autor no manifiesta "conflictos de interés".



Analizan los factores asociados con trastornos alimentarios en la adolescencia

Factors associated with eating disorders in adolescence



Artículo breve escrito por el autor para la edición en papel. El artículo amplio se publica en SIIC En Internet: www.siicsalud.com/des/des049/06713004.htm

Facultad de Psicología, Universidad del País Vasco, Donostia-San Sebastián, España

Alfredo Goñi Grandmontagne, Columnista Experto de SIIC
Catedrático de Universidad, Psicología de la Educación, Facultad de Psicología,
Universidad del País Vasco, Donostia-San Sebastián, España
Página del autor: www.siicsalud.com/dato/dat049/06713004a.htm

Abstract

New data are presented on the relationship between eating disorders in adolescence and physical self-concept. The degree to which age, engagement in sports activities, and body mass index present a risk in the development of eating disorders is analyzed. The study population was comprised of 740 adolescents (366 males and 374 females) between the ages of 12 and 18 years. Study subjects answered questions on the Eating Disorders Inventory (EDI); the Physical Self-Concept Inventory (PSCI); and questions about sports activity habits, weight and height. Very significant differences are noted on EDI scores between groups of adolescents with low, medium, or high esteem concerning physical self-concept. Female adolescents, in general, are at higher risk of developing eating disorders than their male adolescent counterparts. This general finding is notable when considering age (12-14 years of age versus 15-18 years of age), physical activity (sporadic or habitual) and body mass index (low weight, normal weight, overweight).

Key words: eating disorders, physical self-concept, body mass index, sports activity, adolescence

La atención al aspecto físico, a la imagen corporal, ha experimentado un considerable incremento durante los últimos 30 años, especialmente en los países económicamente desarrollados; con frecuencia resulta excesiva, en cuyo caso puede ir acompañada de trastornos de la conducta alimentaria (TCA). Estos trastornos surgen en contextos socioculturales donde se identifica la delgadez con el éxito social, la aceptación social con el ajuste a determinados cánones de belleza arbitrariamente fijados y el prototipo corporal con el autocontrol.¹ La presión social del modelo estético corporal se ejerce especialmente sobre la mujer² y durante la adolescencia,³ momento en el que han de asumirse importantes cambios corporales contrarios al ideal de delgadez, tales como el ensanchamiento de caderas, muslos y nalgas.

Entre los TCA figura la anorexia nerviosa, caracterizada por el rechazo a mantener el peso corporal en el valor mínimo normal para una determinada edad y talla, por un miedo intenso a engordar y por una alteración significativa de la percepción del tamaño o forma del cuerpo, lo que lleva a disminuir progresivamente la cantidad de alimentos ingeridos, por lo que puede llegarse a la restricción casi total de comida. Figura también la bulimia nerviosa, que conlleva episodios cíclicos y recurrentes de atracones de alimentos; también son muy típicas de esta enfermedad las conductas compensatorias para no ganar peso: los purgantes (laxantes, diuréticos, enemas), el vómito, el ayuno o el ejercicio excesivo. Se producen, por otro lado, TCA no especificados, en cuanto a que no cumplen los criterios ni de anorexia ni de bulimia.⁴

Recepción: 17/3/2006 - Aprobación: 30/3/2006

Participó en la investigación: Arantzazu Rodríguez Fernández, Licenciada en Psicología, Facultad de Psicología, Universidad del País Vasco, Donostia-San Sebastián, España.

Enviar correspondencia a: Alfredo Goñi Grandmontagne, Facultad de Psicología, Universidad del País Vasco, 01007, Vitoria-Gasteiz, España.

Resumen

En este trabajo se presentan nuevos datos sobre la asociación de los trastornos de la conducta alimentaria en la adolescencia con el autoconcepto físico; se analiza, asimismo, hasta qué punto la variable sexo interactúa con las de edad, práctica deportiva e índice de masa corporal con respecto al riesgo de padecer trastornos de la alimentación. Participaron en el estudio 740 adolescentes (366 hombres y 374 mujeres), de edades comprendidas entre los 12 y los 18 años, que respondieron al Eating Disorders Inventory (EDI), al Cuestionario de Autoconcepto Físico (CAF), así como a una batería de preguntas acerca de sus hábitos deportivos, su peso y su altura. Resultan muy significativas las diferencias de puntuación en el EDI en función de la pertenencia al grupo de adolescentes con autoconcepto físico bajo, medio o alto. De otro lado, la población femenina adolescente muestra, en general, mayor riesgo que la masculina de padecer trastornos alimentarios; ahora bien, esta afirmación general exige notables precisiones cuando se toma en consideración la edad (12-14 vs. 15-18 años), la actividad física (esporádica o habitual) y el índice de masa corporal (bajo peso, peso normal, sobrepeso).

Palabras clave: trastornos de conducta alimentaria, autoconcepto físico, índice de masa corporal, práctica deportiva, adolescencia

Encierra enorme interés, tanto teórico como social, conocer las causas de estos trastornos y, en particular, de la vulnerabilidad ante la presión social a favor del prototipo de belleza corporal dominante; sin embargo, suele manejarse al respecto un número mayor de hipótesis que de afirmaciones empíricamente verificadas.⁵ Asimismo, se reclama adoptar una perspectiva multidisciplinaria que incluya el conjunto de factores de diversa índole que inciden de forma interactiva en los TCA,⁶ pero no abundan los estudios de este tipo. El listado de factores psicológicos relacionados con los trastornos alimentarios es muy amplio: la insatisfacción corporal, el deseo de alcanzar la imagen física idealizada, las emociones negativas de carácter depresivo y ansioso, la carencia de habilidades sociales asertivas y de resolución de problemas o su mal uso, la falta de hábitos de alimentación, el descontrol del peso o pensamientos no adecuados sobre nutrición, peso y apariencia física;⁷ pero se echa en falta el análisis conjunto de diversos factores.

Este trabajo pretende contribuir a paliar, al menos en parte, alguna de estas carencias y, más en particular, se propone aportar matices a la información ya conocida de que la prevalencia de los trastornos de la conducta alimentaria aumenta durante los años de la adolescencia y, en particular, entre la población femenina. Aporta nuevos datos sobre la asociación de factores como la edad, el sexo, el autoconcepto físico o el índice de masa corporal con tales trastornos.

Participaron en el estudio 740 adolescentes (366 varones y 374 mujeres), de edades comprendidas entre los 12 y los 18 años, que respondieron a las preguntas del Eating Disorders Inventory (EDI),⁸ un cuestionario destinado a evaluar conductas y pensamientos propios de los TCA y compuesto por las escalas de Impulso para Adelgazar, Bulimia, Insatisfacción Corporal, Autoevaluación Negativa, Perfeccionismo, Desconfianza Interpersonal, Identificación de la Interocepción y Miedo a Madurar. Todos los sujetos completaron también una batería de preguntas acerca de sus hábitos deportivos, su peso y su altura. Además,

una parte de esta muestra, concretamente 347 sujetos, cumplimentó el Cuestionario de Autoconcepto Físico (CAF) que evalúa cuatro dimensiones del autoconcepto físico (habilidad física, condición física, atractivo y fuerza), así como el autoconcepto físico general y el autoconcepto general.⁹

Se realizaron diferentes análisis estadísticos (análisis de varianza factorial, ANOVA de un factor, contraste de medias, análisis de gráficos de perfil para interacciones, comparaciones múltiples de Bonferroni) mediante el programa SPSS 11.5 para Windows.

En cada uno de los siguientes apartados se expone primero brevemente el estado de la cuestión y a continuación se presentan los nuevos datos.

El autoconcepto físico y los trastornos de la conducta alimentaria

Se conocía que el autoconcepto físico es un buen indicador de posibles trastornos alimentarios ya que la insatisfacción con el propio cuerpo, su principal síntoma, guarda una evidente relación con un autoconcepto físico bajo.¹⁰ Pero no se había explorado en detalle el alcance de esta relación. Las respuestas al EDI por parte de tres grupos de personas categorizadas en razón de su autoconcepto físico (alto, medio o bajo), tal como se muestra en la tabla 1*, ofrecen nueva información.

Las puntuaciones varían en razón del autoconcepto (bajo, medio, alto) en el EDI total y en las escalas de Atractivo Físico, Condición Física, Autoconcepto Físico General y Autoconcepto General del CAF. Como regla general, la diferencia se establece entre el grupo de adolescentes con autoconcepto bajo y los otros dos grupos (autoconcepto medio y alto); es decir, quienes afirman tener un bajo concepto físico de sí mismos presentan un riesgo más alto de padecer TCA que quienes afirman estar satisfechos o muy satisfechos con su yo físico. Sin embargo, esta relación no se mantiene en la escala de Perfeccionismo ni en la de Bulimia, donde las diferencias se encuentran entre el nivel alto de autoconcepto y el nivel medio o bajo; dicho de otro modo, son más perfeccionistas y tienen mayor riesgo de padecer conductas bulímicas los adolescentes con un concepto elevado de su físico.

Práctica deportiva y sexo

Está comprobado que no toda actividad físico-deportiva produce efectos positivos ya que, por ejemplo, entre quienes practican deporte de élite la prevalencia de trastornos alimentarios es superior a la de la población general.¹¹ En todo caso, datos de nuestra investigación previa confirman la relación entre la práctica deportiva y un menor riesgo de presentar TCA, así como una relación inversa entre el autoconcepto físico y las disfunciones alimentarias.¹²

Sabiendo que existen diferencias tanto de sexo como asociadas a la práctica deportiva en los TCA durante la adolescencia, interesaba precisar cómo interactúan ambas variables. Pues bien, entre los grupos de varones y de mujeres adolescentes que realizan actividad físico-deportiva de forma esporádica, la interacción de las variables sexo y práctica deportiva no resulta ser significativa en ninguna escala del EDI. En cambio, cuando se distingue por sexo a quienes practican deporte de forma habitual, el grupo de adolescentes mujeres puntúa significativamente más en las escalas de Motivación para Adelgazar e Insatisfacción Corporal, pero menos que los varones en Perfeccionismo, Desconfianza Interpersonal, Miedo a Madurar y Bulimia.

Estos datos sugieren que el ejercicio físico moderado realizado por las adolescentes contribuye a reducir la reiteradamente afirmada mayor probabilidad de los adolescentes a padecer TCA. En cambio, entre quienes practican deporte de forma habitual la situación es más compleja: son las adolescentes quienes muestran más probabilidad de padecer TCA, ya que están más insatisfechas con su cuerpo y presentan una motivación para adelgazar más alta; pero los adolescentes, además de tener mayor número de comportamientos bulímicos, son más perfeccionistas, muestran una mayor desconfianza en sus relaciones con los demás y tienen más miedo a madurar (rasgos todos ellos asociados a las patologías de la alimentación).

La combinación de edad y sexo con respecto a los TCA

Respecto de la relación entre la edad y la insatisfacción corporal, los datos de la investigación previa no son concluyentes ya que,

mientras que algunos estudios sitúan el origen de dicha insatisfacción a los 9 años,¹³ e incluso a partir de los 6-7 años,¹⁴ otras investigaciones no confirman tal precocidad.¹⁵ Dada la relación comprobada entre los TCA y la percepción del yo físico, resulta de gran interés conocer las pautas del autoconcepto físico asociadas a la edad, dato que por el momento no se conoce con precisión, salvo que experimenta un considerable descenso durante la adolescencia.⁹

Dando por asentada la afirmación de una mayor prevalencia de TCA en la población adolescente femenina, se trata ahora de calibrar el peso de la interacción de dichas variables (sexo y edad) con respecto al riesgo de sufrir algún tipo de TCA, medido a través de las respuestas al EDI. Y se pudieron comprobar algunas diferencias significativas. Así, en las escalas de Motivación para Adelgazar e Insatisfacción Corporal son las mujeres quienes puntúan más alto, tanto en el grupo de edad de 12-14 años como en el de 15-18. Pero también se constatan diferencias entre uno y otro tramo de edad: en el grupo más joven, los varones reflejan mayor miedo a madurar y perfeccionismo; en el tramo de más edad, dejan de darse tales diferencias pero aparecen puntuaciones superiores de las mujeres en Autoevaluación Negativa y en la capacidad de identificación de la interocepción.

En definitiva, sucede de nuevo que el tener simultáneamente en cuenta otra variable (en este caso, la edad) obliga a precisar la reiterada afirmación de la mayor prevalencia en la población femenina del riesgo de padecer trastornos alimentarios.

La combinación de IMC y sexo respecto de los TCA

Un peso por debajo de lo normal se convierte en índice diagnóstico de anorexia^{4,16} y un elevado índice de masa corporal tiende a aparecer asociado con el deseo de perder peso y de un cuerpo más delgado.^{15,17,18} Datos similares aparecen en población no clínica adolescente: quienes presentan una mayor masa corporal no sólo se sienten más a disgusto con su aspecto físico y desean en mayor medida adelgazar sino que, además, muestran con mayor frecuencia comportamientos y rasgos de personalidad típicos en los TCA.¹² Ahora bien, a sabiendas de que cada uno de ambos factores se asocia con diferencias en el riesgo de padecer TCA, resulta de interés conocer su comportamiento conjunto.

Y nuestros datos indican que si bien la Insatisfacción Corporal, el Perfeccionismo y el Miedo a Madurar son distintos entre las mujeres y los hombres con bajo peso (ellos son quienes salen desfavorecidos en las dos últimas escalas), como norma general, las diferencias se encuentran siempre en la categoría de peso normal, de modo que las mujeres de este grupo, en comparación con los hombres, sienten más deseo de adelgazar, hacen una peor evaluación de sí mismas y les cuesta más identificar las sensaciones corporales; por el contrario, los hombres con un peso considerado normal realizan un mayor número de conductas tipificadas como bulímicas.

Discusión de los resultados

En orden a la intervención, sea clínica o educativa, son de considerable interés las informaciones que permiten precisar afirmaciones de índole general; en nuestro caso, tiene considerable relevancia identificar, de la forma más precisa posible, en qué medida modulan unas u otras variables el riesgo de que las adolescentes padezcan TCA.

En este sentido, el dato más preocupante es que con la edad (tránsito de la primera a la segunda adolescencia) el riesgo de las mujeres no disminuye y hasta aumenta, en algún sentido, con respecto a los adolescentes varones. Otro aspecto que merece atención es que las mujeres con índice de masa corporal normal muestran particular tendencia a la insatisfacción corporal y, por tanto, mayor impulso a adelgazar. Esto lleva a pensar que más que el peso real es su percepción la que desempeña un papel determinante en el bienestar psicológico.

Resulta, por otro lado, un tanto decepcionante comprobar que la actividad físico-deportiva practicada de forma habitual no hace desaparecer las consabidas diferencias de sexo, especialmente en los tres comportamientos más directamente asociados con los

* 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/80395.htm

TCA: insatisfacción corporal, motivación para adelgazar y bulimia; no obstante, parece guardar algún tipo de asociación con los rasgos psicológicos típicos de las disfunciones alimentarias, dado que las adolescentes que habitualmente practican deporte ofrecen puntuaciones inferiores incluso a las de los adolescentes varones. Esto sugiere la indicación de recurrir al deporte como vía para mitigar los rasgos de personalidad más asociados a los TCA.

Por último, merece una particular atención la relación entre el autoconcepto físico y el riesgo de padecer trastornos alimentarios,

si se tiene en cuenta que el autoconcepto se puede mejorar mediante una adecuada intervención educativa o clínica tanto preventiva como paliativa.

Los autores no manifiestan "conflictos de interés".



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

Características del tratamiento anticoagulante oral en la fibrilación auricular crónica de alto riesgo

Characteristics of oral anticoagulation treatment in chronic auricular fibrillation

Instituto Catalán de la Salud, Tortosa, España



Josep Lluís Clua Espuny, Columnista Experto de SIIC
Director Equipo de Atención Primaria, Instituto Catalán de la Salud,
Tortosa, España

Página del autor: www.siicsalud.com/dato/dat049/06705002a.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/des049/06705002.htm

Abstract

Objective: To calculate the prevalence of chronic auricular fibrillation (CAF), how much of it is considered high-risk (CAFhr) and the degree of coverage with oral anticoagulation treatment (OAT). **Design:** Multi-centre descriptive study. **Setting:** 9 health districts. The Terres de l'Ebre Primary Care Service. **Participants:** Randomised sample of 375 patients with CAF, of whom 150 met the criteria of CAFhr during 2002. **Main measurements:** Profile of patients with CAFhr; coverage with OAT; place of follow-up; presence of vascular complications; and the time relationships between the diagnosis of CAF, vascular complications and the start of OAT. All the INR determinations taken from the patients included in the study were used. **Results:** There was 2.2% prevalence of CAF (95% CI: 1.2-3.3). 40% of CAF had criteria of CAFhr. 74.2% were treated with OAT. In 41.7% the diagnosis of CAF coincided with the incidence of some vascular complication. There were no differences between the overall results of the INR obtained in hospital and in PC. The expected efficacy of OAT for thromboembolism prevention in our high risk sample was 61.12%. **Conclusions:** 40% of the CAF are high risk. In over a third of patients OAT was indicated after a vascular complication linked to a unknown CAF. The INR between 2-3 is similar in PC centres and the corresponding haematology service.

Key words: chronic auricular fibrillation, high risk, thromboembolic disease, oral anticoagulant treatment, primary care

El progresivo envejecimiento de la población y el incremento de la prevalencia de la fibrilación auricular crónica (FAC) aumentan el riesgo de enfermedad tromboembólica en unas cinco veces el de la población general. El tratamiento anticoagulante oral (TAO) estandarizado mediante el uso del *International Normalised Ratio* (INR) entre 2 y 3 demostró ser efectivo tanto en la prevención primaria –al reducir el riesgo anual de presentar un accidente cerebrovascular (ACV) en un 68%¹– como en la prevención

Resumen

Objetivo: Investigar la prevalencia de la fibrilación auricular crónica de alto riesgo (FACar) y su cobertura con tratamiento anticoagulante oral (TAO) y comparar los resultados a nivel primario y hospitalario. **Diseño:** Estudio descriptivo, multicéntrico, de selección al azar. **Emplazamiento:** 9 áreas básicas de salud. **Participantes:** 375 pacientes con FAC, de los que 112 reunían los criterios de FACar durante 2002. **Mediciones principales:** Perfil de pacientes con FACar, cobertura con TAO, lugar de seguimiento, presencia de complicaciones vasculares y la relación temporal entre el diagnóstico de FAC, las complicaciones vasculares y el inicio del TAO. Se utilizaron todas las determinaciones INR practicadas a los pacientes incluidos en el período de estudio. **Resultados:** La prevalencia de FAC es del 2.2% (IC 95%: 1.4-3.3). El 40% de las FAC tienen criterios de FACar en pacientes mayores de 64 años. Un 74.2% está tratado con TAO. En un 41.7% el diagnóstico de la FAC coincide con la incidencia de una complicación vascular. No hay diferencias en los resultados globales de los INR obtenidos en el hospital y en atención primaria. La efectividad esperada del TAO en la prevención tromboembólica en nuestra población de alto riesgo es del 61.12%. **Conclusiones:** El 40% de las FAC son de alto riesgo. En más de un tercio de los pacientes el TAO fue indicado después de una complicación vascular asociada a una FAC desconocida. Hay un retraso del TAO en su inicio. La proporción de INR entre 2-3 obtenida en los centros de atención primaria es similar a los del servicio de hematología de referencia.

Palabras clave: fibrilación auricular crónica, riesgo alto, enfermedad tromboembólica, tratamiento anticoagulante oral, atención primaria

secundaria, con una reducción del 47%² en el riesgo de todos los tipos de enfermedad tromboembólica.

No obstante, el beneficio de la prevención varía ampliamente según la presencia o no de determinados factores de riesgo. Su coexistencia con la FAC permite estratificar los pacientes en categorías de riesgo. Aquellos pacientes incluidos en la categoría de alto riesgo^{3,4} son los que más pueden beneficiarse del TAO. A pesar de la evidencia, en diversos estudios⁵⁻⁸ se observó una subutilización del TAO, de modo que sólo lo recibiría un 21% de los pacientes de riesgo sin contraindicaciones.

Finalmente existe un creciente interés en la atención primaria por asumir el control del TAO como un servicio que confiere valor añadido al seguimiento de estos pacientes sin pérdidas en la seguridad o fiabilidad de los controles.^{9,10}

Recepción: 28/3/2006 - Aprobación: 18/7/2006

Participaron en la investigación: Rosina Dalmau Llorca, Carina Aguilar Martín, Grupo de Estudio, Instituto Catalán de la Salud, España.

Enviar correspondencia a: Josep Lluís Clua Espuny, Centro de Atención Primaria El Temple, 43500 Tortosa, España.

Los objetivos del presente trabajo son conocer la prevalencia de la fibrilación auricular crónica de alto riesgo (FACar), el porcentaje de pacientes con FACar con tratamiento anticoagulante oral, comparar los resultados en los INR practicados en el hospital con los realizados en el centro de atención primaria (CAP) y calcular la efectividad teórica conseguida en la prevención de enfermedad tromboembólica.

Material y métodos

Es un estudio descriptivo, multicéntrico, por selección al azar y retrospectivo de la población mayor de 64 años atendida en cualquiera de las nueve áreas básicas de salud (ABS) del *Servei d'Atenció Primària Terres de l'Ebre del Institut Català de la Salut* y con alguna visita a su médico de cabecera en el período de estudio (enero-diciembre de 2002).

Se utilizaron dos muestras diferentes: una para conocer la prevalencia poblacional de la FAC y otra para conocer el porcentaje de FACar. En ambas se escogió una muestra al azar, estratificada por ABS y edad (error alfa 0.05 y una precisión de $\pm 2\%$). La primera estuvo integrada por 1 090 sujetos mayores de 14 años con historia clínica activa; la segunda, por 375 sujetos mayores de 64 años con FAC registrada en su historia clínica activa, y a los que se aplicó la tabla validada de predicción clínica del *American College of Physicians* y la *American Academy of Family Physicians*,⁴ que adjudica 1 punto a cada uno de los siguientes aspectos: presencia de insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión arterial, edad mayor de 74 años y diabetes, y 2 puntos al antecedente de ACV o accidente isquémico transitorio. Una puntuación de 4 o más supone alto riesgo de padecer un ACV. Los sujetos con FAC se identificaron a partir de la base de datos del registro de problemas y condicionantes del Sistema de Información de Atención Primaria (SIAP).

Se evaluaron las características epidemiológicas de los pacientes, el tiempo de TAO desde su inicio, el lugar de realización de los INR (atención primaria vs. hospital referencial), el porcentaje de INR dentro del rango de 2-3 conseguidos en el período de estudio, la presencia, tipo y diagnóstico de complicaciones vasculares, y la relación temporal entre el diagnóstico de la FACar, las complicaciones vasculares y el inicio del TAO.

En el período de estudio el control del TAO se realizaba sólo en dos de las nueve áreas básicas de salud existentes: ABS Ulldecona-La Sènia y ABS Amposta. El hospital de referencia realiza el seguimiento del resto.

Se entiende por TAO el uso continuo y seguido durante por lo menos 6 meses del período de estudio de anticoagulantes orales. El efecto anticoagulante se controla mediante mediciones pautadas con el Coagucheck® de Roche Diagnostics SL, que analiza INR en sangre capilar mediante las tiras reactivas Coagucheck PT test®. Se utilizaron todas las determinaciones INR practicadas a los pacientes con FACar incluidos en el período de estudio. El cálculo de la efectividad esperada del TAO se hizo aplicando sobre el número de pacientes tratados la incidencia de ACV esperada comparada con la disminución de riesgo aportada por la evidencia^{4,5} en prevención primaria y secundaria por tiempo de TAO acumulado y población con TAO.

Los resultados se expresan como porcentajes y medias con sus intervalos de confianza del 95% (IC 95%). Se utilizó la prueba de chi cuadrado para la comparación de proporciones y la *t* de Student para la comparación de medias o la prueba de Mann-Whitney en los casos de no cumplir supuestos de normalidad.

Resultados

En la figura 1 se describe una prevalencia de la FAC poblacional del 2.2% (IC 95%: 1.4-3.3) obtenida a partir de la muestra poblacional. Por otra parte, de las 375 historias clínicas con el diagnóstico de FAC (1.26% en la población mayor de 64 años; 0.99%, entre 65 y 74 años, y 1.59% en mayores de 74), el 40% (IC 95%: 36.1-44.6) cumplía los criterios de FACar; 79 hombres y 72 mujeres, con una edad media de 75.9 años (IC 95%: 70-77). El factor cardiovascular más frecuentemente asociado es la hipertensión arterial, presente en 84.8% (IC 95%: 78-90.1) de los pacientes. Sólo en el 29.8% (IC 95%: 22.6-37.8) coexistía la

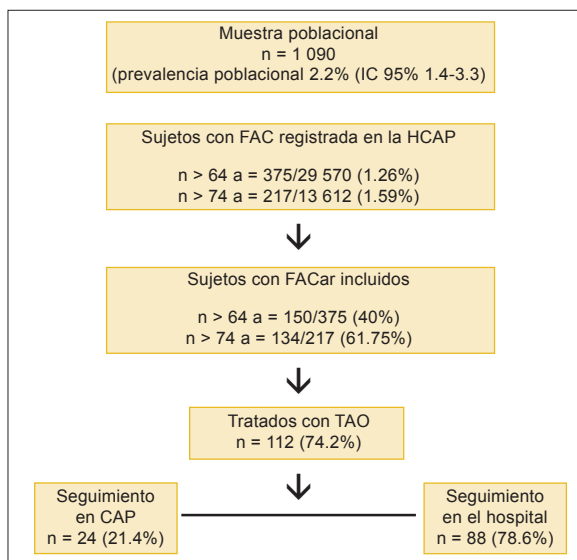


Figura 1. Esquema del estudio.

Tabla 1. Características del grupo según la presencia o no de complicaciones vasculares previas (CVP).

Variable	con CVP	sin CVP	Valor (p)	Diferencia de medias
Edad media en el diagnóstico de la FA	73.5 (n = 63)	77.7 (n = 86)	< 0.001	4.2 (1.9 a 6.5)
Edad media inicio TAO	72.8 (n = 46)	79.9 (n = 59)	< 0.001	5.2 (2.7 a 7.7)
Período medio en años entre el diagnóstico y el inicio del TAO	1.5 (n = 46)	1.1 (n = 60)	0.0537	0.4 (-0.9 a 1.6)

Tabla 2. Diferencias según el lugar de seguimiento INR.

Variable	Hospital	Atención primaria	Valor (p)
n	87	25	
Edad media	74.5	76.2	0.303
Sexo masculino (%)	54.5	45.8	0.449
Núm. INR/paciente/año	12.03	15.26	0.064
Tiempo medio de seguimiento (años)	3.5	3.2	0.679
Porcentaje de INR 2-3	50.5	43.8	0.413
Presencia de complicaciones previas (%)	40.9	41.7	0.947
Presencia de complicaciones postratamiento (%)	4.5	0	0.375
Diabetes (%)	26.1	37.5	0.275
HTA (%)	86.4	87.0	0.072

diabetes mellitus. Un 3.3% (IC 95%: 1.1-7.6) tenía registrados episodios previos de FA paroxística. Un 74.2% está tratado con TAO, asociado a antiagregantes en un 40.4%. En el resto no había constancia de tratamiento con TAO o antiagregantes, a pesar de que sólo en el 6% de los pacientes se habían identificado contraindicaciones relativas de TAO.

En un 41.7% (IC 95%: 33.8-50) de los pacientes el diagnóstico de la FACar coincide con el diagnóstico de complicaciones vasculares previas al inicio del TAO: enfermedad cerebral vascular en 48 (31.8%), cardiopatía isquémica en 17 (11.3%), tromboembolismo pulmonar en 2 (1.3%), e isquemia de las extremidades inferiores en 3 (2%). La edad media en el diagnóstico de la complicación vascular es de 72.8 años (IC 95%: 70.6-75.1). En la tabla 1 se describen sus peculiaridades.

El 78.6% de la población diana es seguida en el hospital y el resto en el CAP. En la tabla 2 se describen sus características según el lugar de seguimiento. Se analizaron en total 1 072 INR de los pacientes seguidos en el hospital y 290 INR de los seguidos en atención primaria. De los primeros, el 50.5% estaba entre 2 y 3, y de los segundos, el 43.8% (p = 0.413).

En la tabla 3 se calcula que la efectividad esperada del TAO en nuestra población de alto riesgo equivaldría a prevenir 9.31 ACV de los 15.23 que se producirían durante todo el período acumulado de TAO/paciente.

Tabla 3. Evaluación de la efectividad del TAO.

Variables	Estudio actual	Evidencia conocida
Prevalencia FA crónica	> 14 a = 1.4-3.3% > 64 a = 1.26% > 74 a = 1.59%	> 14 a = 0.5 ⁴ – 3.8 ¹² > 64 a = 2.5 ¹³ , 5.6 ¹¹ > 74 a = 9% ⁴
FA de alto riesgo con TAO	74.2% (n = 112)	21 ⁴ -88.6% ¹²
ACV/año en prevención primaria con TAO	(n prevención primaria 68.2% = 76) ACV esperados 4%/año = 3.05/año ACV evitados = (- 2.07/año)	Reducción del 68% en el riesgo anual ^{1,4}
ACV/año en prevención secundaria con TAO	(n prevención secundaria 31.8% = 36) ACV esperados 4%/año = 1.44/año ACV evitados = (- 0.67/año)	Reducción del 47% en el riesgo anual ^{2,4}
ACV hemorrágicos	0	6 ACV/1 000 tratamientos/año ⁴
Años TAO/paciente acumulados durante todo el seguimiento	380.81/112 = 3.40 años de TAO por paciente	
Incidencia acumulada esperada ACV durante todo el seguimiento de los pacientes incluidos	3.05 + 1.44 = 4.49 x 3.40 = 15.26	4-7/100 pacientes/año ^{4,5}
Núm. de ACV esperados evitados durante el seguimiento	2.07 + 0.67 = 2.74 x 3.40 = (- 9.31)	

Puntos clave

Lo conocido sobre el tema

1. El tratamiento anticoagulante oral (TAO) con INR 2-3 en los pacientes con FACar puede reducir hasta un 68% el riesgo de enfermedad vascular tromboembólica.
2. Aquellos pacientes incluidos en la categoría de alto riesgo^{3,4} son los que más pueden beneficiarse del TAO.
3. A pesar de la evidencia, en diversos estudios⁵⁻⁸ se observó una subutilización del TAO.
4. Se apunta a que el control del TAO por la atención primaria es más eficiente, pero sólo si se asegura la selección de los pacientes y la coordinación de los niveles asistenciales.

Qué aporta este estudio

1. La prevalencia de la FAC es inferior a la esperada por composición demográfica.
2. El 40% de las FAC en sujetos de más de 64 años son de alto riesgo.
3. En un 41.7% de los pacientes coincidió el diagnóstico de una complicación vascular con la detección de una FAC desconocida. En ellos posiblemente se perdió la oportunidad de la prevención primaria.
4. Mejorar la efectividad del TAO precisaría una detección precoz de la población de alto riesgo.

Discusión

Según los datos, en nuestro territorio la prevalencia poblacional de la FAC es similar a la conocida,^{4,11-13} pero es inferior de forma más evidente (tabla 3) a medida que aumenta la edad. Si además el porcentaje poblacional mayor de 65 años en el lugar del estudio (21.72%)¹⁴ supera el de Cataluña¹⁴ (17.4%) y el de España¹⁵ (16%) deberíamos suponer que tenemos un número aun menor en relación al esperado,¹⁶⁻¹⁹ aunque la cobertura porcentual con TAO coincida con la zona alta de la evidencia conocida, entre 21% y 88.6%.^{5-8,12,13}

Con esta prevalencia inferior, a pesar de que las indicaciones para el TAO coincidan con otros estudios de nuestro medio,^{10,29} y de que la cobertura y la efectividad sean similares a las publicadas,^{5,11,19} el número de casos realmente susceptibles de prevención primaria deberían ser más que los calculados una vez ajustado a nuestra composición demográfica. Por tanto, serían puntos clave en la mejora de la efectividad del TAO un mayor esfuerzo en la detección y en la detección temprana de la población con FAC para aprovechar el mayor beneficio de la prevención primaria, además de incrementar el porcentaje de INR en el rango de 2 a 3. En este punto es necesario considerar el posible sesgo producido por el subregistro del problema.

El retraso medio de más de un año en el inicio del TAO puede tener diversas causas, como el tipo de criterios utilizados^{4,6,13,20-23}

para la indicación del TAO, además de actitudes personales^{8,12,24} (dificultades para el seguimiento, desconocimiento de los beneficios del tratamiento, preferencias del paciente, etc.).

El alto porcentaje de pacientes con complicaciones vasculares previas también exige un cambio debido a que posiblemente significa una pérdida de la oportunidad de la prevención primaria.^{1,7} Que en un 41.7% de los pacientes se detecte la FAC en coincidencia con el diagnóstico de una complicación vascular obliga a revisar el proceso y se muestra como una directriz para nuevos estudios. Este porcentaje es muy superior al 15% publicado¹⁸ y por tanto exigiría, además, optimizar las actividades de prevención secundaria.

En la actualidad en nuestro territorio, caracterizado por una importante dispersión poblacional, está iniciándose la descentralización del TAO a los equipos de atención primaria. Con los datos aportados, es necesario tener en cuenta que la indiscutible mejora de la accesibilidad debe acompañarse de una garantía de calidad técnica¹¹ para que el modelo sea sostenible. Junto a los

argumentos económicos^{25,26} debería seguir siendo una prioridad facilitar directamente aquellos recursos^{11,13,21,22,26,27} que avalen la motivación profesional y faciliten el proceso como un plan de formación, una guía de criterios clínicos para la distribución de flujos y decisiones entre la atención primaria y el servicio de hematología referente, y un sistema de información compartida con ayudas a la decisión en situaciones especiales como la modificación de dosis, complicaciones y detección de posibles interacciones farmacológicas.

Finalmente, confirmamos la teórica coincidencia de los dispositivos utilizados en la distribución de los resultados INR tanto en el hospital como en los CAP, pero desconocemos qué pasa a escala individual. El porcentaje de INR dentro del rango óptimo es similar al de otros,²⁸ aunque es preciso investigar nuestras tasas de hemorragia.

Conclusiones

El 40% de las FAC en sujetos mayores de 64 años son de alto riesgo.

En más de un tercio de los pacientes el TAO se indica después de diagnosticar una complicación vascular asociada a una FAC desconocida.

Los resultados obtenidos en los INR en los CAP son similares a los del servicio de hematología de referencia.

A pesar de la efectividad del uso del TAO en pacientes con FA y alto riesgo de ictus, la heterogeneidad de los estudios asociada al número de pacientes incluidos y a la escasez de eventos en ellos dificulta la elaboración de conclusiones en la descentralización de su seguimiento.

Los autores no manifiestan "conflictos de interés".



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

Tamizaje serológico de anticuerpos anti-*Trypanosoma cruzi* en bancos de sangre

Serological screening of antibodies to *Trypanosoma cruzi* in blood banks

Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular (ICYCC), Fundación Favaloro, Buenos Aires, Argentina



Jorgelina Luisa Blejer, Columnista Experta de SIIC
Jefe Area Serología, Sección Medicina Transfusional. Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular (ICYCC), Fundación Favaloro, Buenos Aires, Argentina

Página de la autora: www.siicsalud.com/dato/dat041/04d13002a.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/des041/04d13002.htm

Abstract

Blood transfusion is the second most common way of Chagas' disease infection in affected countries. The WHO recommends the use of at least two tests in the serological screening of blood donations. The conventional tests, enzyme-immunoassay (EIA) and indirect hemagglutination (IHA) are not sufficiently sensitive and specific. The aim of this work was to study the prevalence of anti-*Trypanosoma cruzi* in our blood donor population and to compare the relative sensitivity and specificity of different tests. We evaluated 103 752 consecutive voluntary blood donors with IHA (Polychaco) and EIA (Biomerieux and Abbott). Repeatedly reactive samples were analysed using a third method. The seroprevalence was 2.26% and 1.34% were confirmed positive. All the EIAs used in our studies were more sensitive than the IHAs with different specificities. The recombinant EIA evidenced a greater relative specificity than the conventional one and a very good performance in sensitivity was observed. In blood banks screening it is very important to use tests with reliable and reproducible results instead of an association of tests that provide discordant results of difficult interpretation. In conclusion, it would be appropriate to consider the possibility of employing only one test, such as an improved EIA, which shows greater sensitivity and specificity.

Key words: blood donors, Chagas' disease, serologic tests, transfusion, Argentina

La enfermedad de Chagas es endémica en América latina. Su agente, el *Trypanosoma cruzi* (*T. cruzi*), se transmite principalmente a través de las heces de los triatómidos infectados.¹

De acuerdo con datos de la Organización Mundial de la Salud, existen entre 16 y 18 millones de personas infectadas y 100 millones con riesgo de infectarse.² Se estima, además, que se producen 700 000 casos nuevos anualmente, con un número de muertes que oscila entre 23 000 y 45 000 por año. Por otra parte, existe un número importante de personas que emigran a países no endémicos, lo que representa un riesgo de transmisión por vía transfusional.³

La vía transfusional es la segunda ruta más común de infección en regiones endémicas¹ y el riesgo de transmisión por unidad infectada transfundida es de 12% a 25%.⁴

En América latina, la prevalencia de donantes de sangre infectados con *T. cruzi* es variable, del 2% al 3% en grandes ciudades como Buenos Aires o Caracas al 62% en países como Bolivia.⁵⁻⁶

Recepción: 22/4/2004 - Aprobación: 28/2/2005

Participaron en la investigación: María Cecilia Saguier, Horacio Joaquín Salamone, Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular (ICYCC), Fundación Favaloro, Buenos Aires, Argentina.

Enviar correspondencia a: Jorgelina Luisa Blejer. Fundación Favaloro, Avenida Belgrano 1746, 2° Piso, C1093AAS, Buenos Aires, Argentina.

Resumen

La vía transfusional es la segunda ruta de infección más común de la enfermedad de Chagas en regiones endémicas. La OMS recomienda el uso de al menos dos ensayos en el tamizaje serológico en bancos de sangre. Las pruebas convencionales, enzimoimmunoensayo (EIA) y hemaglutinación indirecta (HAI), no son suficientemente sensibles y específicas. El objetivo de este trabajo fue estudiar la prevalencia de anticuerpos anti-*Trypanosoma cruzi* en nuestra población de donantes de sangre y comparar la sensibilidad y la especificidad relativa de diferentes ensayos. Evaluamos 103 752 donantes voluntarios consecutivos con HAI (Polychaco) y EIA (Biomerieux y Abbott) y la eficacia de un EIA recombinante y otro método de HAI. La seroprevalencia fue 2.26% y 1.34% se confirmaron positivos. Todos los EIA utilizados fueron más sensibles que los HAI con diferente especificidad. De los EIA, el recombinante presentó la mayor especificidad relativa y se observó muy buen resultado en cuanto a la sensibilidad. Lo más importante en el tamizaje serológico es que se utilicen pruebas cuyos resultados sean reproducibles y confiables, y no la asociación de ensayos que proporcionen resultados discordantes de difícil interpretación. En conclusión, para el tamizaje en bancos de sangre, se podría comenzar a pensar en la posibilidad de la utilización, como única prueba, de un método de EIA mejorado que presente mayor sensibilidad y especificidad.

Palabras clave: donantes de sangre, enfermedad de Chagas, ensayos serológicos, transfusión, Argentina

Los métodos de diagnóstico para la infección por *T. cruzi* en bancos de sangre se basan en la detección de anticuerpos, ya que los métodos parasitológicos son dificultosos de realizar y tienen una sensibilidad del 30% al 50%.⁷ Las pruebas convencionales utilizadas con mayor frecuencia son la hemaglutinación indirecta (HAI), la inmunofluorescencia indirecta (IFI) y el enzimoimmunoensayo (EIA).⁸ Estos ensayos no son suficientemente específicos.^{9,10} Esto sucede principalmente porque las preparaciones antigénicas derivan de extractos de parásitos o fracciones semipurificadas de epimastigotes (la forma no infectiva del parásito) y los procedimientos técnicos difieren entre los laboratorios, por lo tanto son frecuentes los resultados indeterminados. Por otra parte, algunos pacientes chagásicos pueden presentar resultados falsos negativos.¹¹

Más recientemente surgieron las pruebas denominadas no convencionales, que incluyen pruebas por inmunocromatografía, por inmunofiltración, por *dot blot* (DB) y por aglutinación de partículas de gelatina (AP).^{12,13}

Entre las pruebas convencionales, la de EIA es la más confiable en cuanto a sensibilidad, pero como ya hemos comentado se observan reacciones cruzadas que perjudican la especificidad. Para resolver este problema surgieron investigaciones que tuvieron como objetivo mejorar la calidad de los antígenos utilizados. Por utilización de técnicas de ADN recombinante y el secuenciamiento de genes de antígenos de *T. cruzi* se obtuvieron antígenos recombinantes y péptidos sintéticos para uso diagnóstico.¹⁴⁻²⁰

En cuanto a la especificidad, la OPS sugiere el uso de al menos dos métodos para diagnosticar la enfermedad.⁹

Debido a los problemas en cuanto a la sensibilidad, la OMS¹⁴ recomienda el uso de al menos dos ensayos en el tamizaje serológico en bancos de sangre. Generalmente se utiliza una técnica de EIA y otra de HAI. En la Argentina esta práctica es obligatoria y en Brasil lo fue hasta diciembre de 2002. Esto se debe a que estudios recientes⁸ demostraron que la técnica de HAI presenta muy baja sensibilidad y no es una prueba segura en donantes de sangre. Por lo tanto se recomienda utilizar un ensayo de EIA que emplee antígenos recombinantes o péptidos sintéticos y presente mejor sensibilidad y especificidad como única prueba en el tamizaje de donantes de sangre.

El objetivo de este trabajo fue estudiar la prevalencia de anticuerpos anti-*T. cruzi* en nuestra población de donantes de sangre, comparar la sensibilidad y la especificidad relativa de los dos ensayos que utilizamos rutinariamente y la de otros dos métodos: un EIA que utiliza proteínas recombinantes y otro método de HAI.

Materiales y métodos

Población estudiada

En el presente estudio se describen los resultados obtenidos desde mayo de 1995 hasta diciembre de 2003. En este período se estudiaron 103 752 donantes consecutivos de reposición.

Ensayos serológicos

Todas las donaciones recibieron tamizaje serológico con dos ensayos comerciales:

1. HAI (Polychaco, Buenos Aires, Argentina);
2. EIA (dividido en dos grupos). Grupo A: 79 087 donaciones, con Chagatek (Biomerieux, Buenos Aires, Argentina), Grupo B: 24 665, con Chagas EIA (Abbott, San Pablo, Brasil).

Toda muestra inicialmente reactiva fue estudiada nuevamente, las muestras repetidamente reactivas en uno o ambos ensayos se estudiaron por un tercer método:

3. DB (Bio Chagas, Gador, Buenos Aires, Argentina)¹³ o
4. AP (Serodia, Fujirebio, Tokio, Japón).

Los sueros que reaccionaron en al menos dos pruebas se consideraron positivos.

Otros ensayos evaluados

5. Otro ensayo de EIA que utiliza proteínas recombinantes (Chagatest, ELISA recombinante v.3.0, Wiener Lab., Argentina). Esta técnica utiliza seis antígenos recombinantes, los cuales pertenecen a los estadios de tripomastigote y epimastigote, y son sintetizados a partir de fragmentos sumamente conservados de diferentes cepas de *T. cruzi*. Ellos son: Ag 1, Ag 30, Ag 36, Ag 2, Ag 13 y Ag SAPA; y además,
6. otro ensayo de HAI (Chagatest HAI, Wiener Lab., Argentina).

Evaluación de la especificidad para el ensayo 5 (EIA recombinante)

Se emplearon 784 muestras aleatorizadas de donantes y se compararon con los resultados de los dos ensayos empleados como rutina (ensayo 1: HAI y ensayo 2: EIA Grupo A, Chagatek) y el tercero utilizado como prueba de confirmación (ensayo 4: AP).

Evaluación de la especificidad para el ensayo 6 (HAI, laboratorios Wiener)

Se estudiaron paralelamente 475 muestras de donantes de sangre consecutivos con esta técnica y las otras tres utilizadas en nuestro banco de sangre, como acabamos de detallar.

Evaluación de la sensibilidad para los ensayos 5 y 6 (EIA recombinante y HAI, laboratorios Wiener)

La evaluación de la sensibilidad relativa de ambos ensayos se realizó paralelamente, utilizando muestras reactivas seleccionadas y en paneles de sueros estudiados previamente mediante las técnicas de rutina ya descritas.

Como se observa en la tabla 1, los criterios de positividad adoptados fueron los siguientes:

- Muestras positivas: a) reactivas con EIA positividad relativa (RP) > 2 y uno o dos de los otros ensayos reactivos, b) reactivas con EIA RP < 2 y otros dos ensayos reactivos.

Tabla 1. Criterios de clasificación de las muestras de acuerdo con su reactividad con los tres ensayos serológicos convencionales.

Grupo	Ensayos reactivos	N° muestras	Criterio
1	EIA RP > 2 - HAI - AP	30	Positivo
2	EIA RP > 2 - HAI	1	Positivo
3	EIA RP > 2 - AP	12	Positivo
4	EIA RP < 2 - HAI - AP	17	Positivo
5	EIA RP < 2 - HAI	3	Débil positivo
6	EIA RP < 2 - AP	14	Débil positivo
7	HAI - AP	1	Débil positivo
8	EIA RP > 2	2	Falso positivo
9	EIA RP < 2	27	Falso positivo
10	HAI	31	Falso positivo

Referencias. EIA: enzimoimmunoensayo; HAI: hemaglutinación indirecta; AP aglutinación pasiva; RP: positividad relativa, densidad óptica (DO) de la muestra sobre el valor de corte.

Tabla 2. Seroprevalencia para anti-*T. cruzi* en 103 752 donantes de reposición evaluada con diferentes ensayos.

N° ensayos reactivos	N° de muestras	% total	% reactivos
3	1 063	1.02	45.29
2	333	0.31	14.19
1	951	0.92	40.52

Tabla 3. Seroprevalencia para anti-*T. cruzi* en 103 752 donantes de reposición evaluada con diferentes ensayos, discriminando por valor de relatividad positiva y por marca de EIA.

Ensayos	Grupo A		Grupo B	
	N° muestras	RP < 2 (%)	N° muestras	RP < 2 (%)
1. EIA	419	396 (94.5)	377	233 (61.8)
2. HAI	132		23	
3. EIA+HAI	49	35 (71.4)	16	10 (62.5)
4. EIA+3°	210	154 (73.33)	54	37 (68.5)
5. HAI+3°	3		1	
6. EIA+HAI+3°	789	110 (13.94)	274	22 (8)

Referencias: RP: positividad relativa, densidad óptica (DO) de la muestra sobre el valor de corte.

- Muestras débiles positivas: a) reactivas con EIA < 2 y otro ensayo reactivo, b) con EIA no reactivo y los otros dos ensayos reactivos.

- Falsas positivas: reactivas en un solo ensayo.

Análisis estadísticos

Se calcularon la media, el error estándar y los intervalos de confianza con un nivel del 95%. Se consideraron significativos los valores de p < 0.05.

Resultados

Seroprevalencia

La seroprevalencia fue 2.26 % (2 347/103 752 muestras fueron reactivas por uno o ambos métodos de tamizaje, ES: 0.146, IC: 1.974-2.556, p < 0.05) y 1.34% (1 396/103 752; ES: 0.113, CI: 1.123-1.576, p < 0.005) se confirmaron positivos.

En la tabla 2 se describen los porcentajes de sueros reactivos para 1, 2 y 3 ensayos. Mil sesenta y tres muestras (1.02%) fueron reactivas en las tres pruebas, 333 (0.31%) en dos y 951 (0.92%) sólo en una. Como podemos observar, del total de muestras reactivas en el tamizaje, el porcentaje de resultados falsos positivos (sólo reactivos en un ensayo) es elevado, 40.52%. El 45.29% de las muestras son reactivas para tres pruebas y 14.19% para dos.

En la tabla 3 se detalla la positividad relativa (RP) que es igual a la densidad óptica (DO) de la muestra sobre el valor de corte, y los porcentajes correspondientes a las distintas marcas de EIA utilizadas.

En cuanto a los resultados falsos positivos de EIA, es interesante destacar que 94.5% (396 de 419 muestras) del Grupo A y 61.8% (233 de 377 muestras) del Grupo B presentaron un valor de RP < 2.

Del mismo modo, las muestras reactivas para sólo dos técnicas presentan en su mayoría valores de EIA bajos, con RP < 2. En el patrón 3, donde observamos los falsos negativos del tercer ensayo,

Tabla 4. Sensibilidad y especificidad relativa de los tres ensayos utilizados en el tamizaje de donantes de sangre.

	Reactivos	Confirmados positivos	Falsos negativos	Falsos positivos	Sensibilidad relativa	Especificidad relativa
EIA (A)	1 467	1 048	3	419	99.71%	99.46%
EIA (B)	721	344	1	377	99.71%	98.47%
HA	1 287	1 132	264	155	81.09%	99.85%

Tabla 5. Especificidad relativa del EIA recombinante (Laboratorios Wiener) utilizando muestras de donantes consecutivos.

N° muestras	HAI	EIA convencional	AP	EIA recombinante
775	Negativas	Negativas	Negativas	Negativas
7	Reactivas	Reactivas	Reactivas	Reactivas
1	Negativa	Negativa	Negativa	Reactiva
1	Negativa	Reactiva	Negativa	Reactiva

Referencias: EIA: enzimoimmunoensayo; HAI: hemaglutinación indirecta; AP aglutinación pasiva.

Tabla 6. Especificidad relativa del HAI (Laboratorios Wiener) utilizando muestras de donantes consecutivos.

N° muestras	EIA	HAI rutina	HAI Wiener	AP
462	Negativas	Negativas	Negativas	Negativas
4	Reactivas	Reactivas	Reactivas	Reactivas
1	Negativa	Reactiva	Reactiva	Negativa
1	Reactiva	Negativa	Reactiva	Reactiva
1	Negativa	Reactiva	Negativa	Negativa
5	Negativas	Negativas	Reactivas	Negativas
1	Reactiva	Negativa	Negativa	Negativa

Referencias: EIA: enzimoimmunoensayo; HAI: hemaglutinación indirecta; AP aglutinación pasiva.

Tabla 7. Sensibilidad relativa del EIA recombinante HAI Wiener empleando un panel de muestras positivas.

Grupo	N° muestras	Criterio	EIA recomb. reactivo	HAI Wiener reactivo
1	30	Positivo	30	29
2	1	Positivo	1	1
3	12	Positivo	12	7
4	17	Positivo	17	9
5	3	Débil positivo	3	1
6	14	Débil positivo	14	6
7	1	Débil positivo	1	0
8	2	Falso positivo	2	0
9	27	Falso positivo	19	5
10	31	Falso positivo	0	4

Referencias: EIA: enzimoimmunoensayo; HAI: hemaglutinación indirecta.

35/49 (71.4%) del Grupo A y 10/16 del Grupo B (62.5%) y en el patrón 4, los falsos negativos para el HAI, 154/210 (73.3%) del Grupo A y 37/54 del Grupo B (68.5%) presentaron valores bajos de DO.

Además, la mayoría de las muestras reactivas por las tres técnicas tienen un valor de RP para el EIA > 2 (931/1 063, el 87.6% en total).

Sensibilidad y especificidad relativa de las técnicas utilizadas en el tamizaje de rutina

Como se observa en la tabla 4, ambos EIA presentaron mayor sensibilidad relativa (99.71% para cada uno de los ensayos), mientras que el HAI presentó 264 muestras falsas negativas (sensibilidad relativa 81.09%). Por otra parte, la especificidad relativa fue mayor para el HAI con respecto a los EIA (99.46%; 98.47% y 99.85% para EIA ensayo A, EIA ensayo B y HAI, respectivamente).

Notamos que la técnica de EIA correspondiente al Grupo B presenta menor especificidad relativa que el EIA utilizado en el Grupo A. En el ítem anterior, cuando detallamos la seroprevalencia, describimos en los resultados observados en la tabla 3 que el porcentaje de muestras con valores altos de DO es mayor para el ensayo con el grupo B; este hecho podría explicar la menor especificidad relativa registrada.

Especificidad relativa del EIA recombinante (Laboratorios Wiener)

Los resultados se observan en la tabla 5.

De las 784 muestras, 775 fueron negativas para los cuatro ensayos estudiados. Siete muestras fueron reactivas para todos, una fue reactiva sólo para el EIA recombinante y otra para ambos EIA. La especificidad fue del 99.74%.

Especificidad relativa del HAI (Laboratorios Wiener)

Los resultados se describen en la tabla 6.

De las 475 muestras, 462 fueron negativas para los cuatro ensayos estudiados. Cuatro muestras fueron reactivas para todos, una fue falsa positiva para ambos HAI, una falsa negativa para el HAI de rutina, otra falsa positiva para el HAI de rutina y 5 falsas positivas para el HAI de Wiener, mientras que una fue falsa positiva para el EIA.

En el estudio con estas muestras, la especificidad relativa del HAI de Wiener fue 98.74 %, mientras que para el de rutina fue mayor, del 99.58% (en el estudio con las 103 752 muestras fue similar: 99.85%).

Estudios de sensibilidad relativa de EIA recombinante y HAI (Laboratorios Wiener) en paneles de muestras positivas

Los resultados pueden ser observados en la tabla 7.

Con respecto a la sensibilidad del EIA recombinante, las 60 muestras positivas (grupos 1, 2, 3 y 4) y las 18 muestras débiles positivas (grupos 5, 6 y 7), también fueron reactivas.

De las 60 muestras falsas positivas, reactivas sólo en un ensayo, únicamente 21 fueron reactivas con el EIA recombinante, las dos muestras del grupo 8 (EIA RP > 2) y 19 del grupo 9 (EIA < 2). Por otra parte, todas las muestras del grupo 10 (HAI reactivo) fueron negativas con el EIA recombinante.

Es interesante destacar que los valores de densidad óptica fueron mayores con el EIA recombinante, considerando las muestras positivas y positivas débiles. La diferencia entre la media de la densidad óptica del EIA recombinante y el convencional fue significativa (p < 0.01). EIA recombinante: 1.71, IC 95%: 1.57-1.84 y EIA convencional: 0.71, IC 95%: 0.63-0.78.

Con respecto a la sensibilidad del otro HAI ensayado, de las 60 muestras positivas, sólo 46 fueron reactivas; de las 18 débiles positivas, 7 resultaron reactivas y de las 60 falsas positivas, 9.

Es importante destacar que como las muestras de los distintos paneles fueron seleccionadas tomando como base los resultados obtenidos con las técnicas empleadas de rutina, existe un sesgo importante a favor de ellas.

Discusión

La prevalencia de donantes con anti-*T. cruzi* en nuestro banco de sangre fue 2.26% (2 347/103 752 muestras fueron reactivas por uno o ambos métodos de tamizaje), 1.02% fueron positivas en tres ensayos; 0.31% en dos, y 0.92% sólo en uno. Esto significa que la prevalencia confirmada fue de 1.34% (1 396/103 752). Es interesante hacer notar el alto grado de resultados falsos positivos, lo que lleva a un importante descarte de unidades.

Como ya comentamos, las técnicas serológicas para detección de anticuerpos son las recomendadas para identificar individuos infectados crónicamente con la enfermedad de Chagas. En general, las especificidades y sensibilidades de los ensayos comerciales son altas cuando se evalúan con sueros bien caracterizados, pero son muy comunes las discrepancias cuando se utilizan combinaciones de técnicas serológicas en estudios epidemiológicos o tamizaje en bancos de sangre en poblaciones que no son de riesgo.^{6,9,21}

Ninguno de los métodos de diagnóstico para la enfermedad de Chagas es 100% seguro en bancos de sangre, además, en poblaciones de baja prevalencia es de esperar que el valor predictivo positivo sea bajo, dando lugar a una importante cantidad de falsos positivos que deben ser confirmados por otros ensayos.²² La utilización de diferentes métodos ha dado lugar a resultados contradictorios, debido probablemente a la utilización de diferentes cepas de *T. cruzi* y a diferentes procedimientos de

fraccionamiento antigénico, lo que causa variaciones en la sensibilidad y especificidad.²³

Lo que realmente interesa en el tamizaje serológico es que se utilicen pruebas cuyos resultados sean reproducibles y confiables y no la asociación de ensayos que proporcionen un gran número de resultados discordantes de difícil interpretación, que además de constituir un problema de costo económico y de pérdida de material biológico valioso, como es la sangre, causa ansiedad en los donantes de sangre a los cuales hay que informarles los resultados.

Todos los EIA utilizados en nuestros estudios fueron más sensibles que los HAI con diferente grado de especificidad. De los EIA, el recombinante presentó la mayor especificidad relativa y se observó un muy buen resultado en cuanto a la sensibilidad en los paneles estudiados.

Otros autores describieron resultados satisfactorios con respecto a la sensibilidad y la especificidad de diferentes EIA comerciales pero menor sensibilidad para HAI.²⁴⁻²⁷

Sáez Alquézar y col.²⁸ evaluaron la eficacia en bancos de sangre en Brasil en cuanto al tamizaje de anti-*T. cruzi* y describen que 42% de los laboratorios informan errores, los que utilizaron sólo HAI fueron responsables de 49 de 64 falsos negativos, lo que implicaría que este ensayo tiene baja sensibilidad.

Otro estudio para evaluar el desempeño de 11 ensayos de HAI comercializados en Brasil mostró que solamente 4 de ellos presentaban sensibilidad aceptable para su uso en diagnóstico o en tamizaje serológico.²⁹

Podemos decir que aun si tenemos en cuenta la facilidad de procesamiento y el bajo costo del HAI no es una prueba segura para tamizaje en donantes de sangre.

Entre los ensayos convencionales, el de EIA es el más confiable debido a su mayor sensibilidad, pero hasta el momento la mayoría de los EIA comercializados utilizan antígenos crudos o semi-purificados, lo que lleva frecuentemente a la aparición de reacciones cruzadas que perjudican la especificidad. Para resolver estos

problemas, la utilización de técnicas de ADN recombinante y secuenciamento de genes de antígenos dominantes de *T. cruzi* permitió la obtención de antígenos recombinantes y péptidos sintéticos para uso diagnóstico.

Existen muchos estudios con paneles de sueros procedentes de países de Latinoamérica que muestran mejor desempeño en cuanto a sensibilidad y especificidad de los EIA que utilizan antígenos recombinantes.¹⁵⁻¹⁷ Los sueros individuales reaccionan con varios de los antígenos en formas diferentes, y se llegó a la conclusión de que deben utilizarse mezclas de antígenos recombinantes para obtener la mayor sensibilidad. Resultados similares se obtuvieron utilizando péptidos sintéticos.^{18,19}

Otro hecho interesante para destacar es el referido a los diferentes valores de DO en los distintos EIA. Por un lado, uno de los EIA convencionales (ensayo 2B) muestra valores de DO más elevados que el otro EIA convencional (ensayo 2A) pero con un mayor número de resultados falsos positivos y, consecuentemente, menor especificidad. Con respecto al EIA recombinante, al ser comparado con el EIA convencional (ensayo 2A), presenta valores de DO mayores sin afectar la especificidad.

En conclusión, se podría comenzar a pensar en la posibilidad de emplear como única prueba un método de EIA mejorado que utilice antígenos recombinantes o péptidos sintéticos, los cuales presentan mayor sensibilidad y especificidad para el tamizaje en bancos de sangre. De esta forma se podría conseguir mayor seguridad para evitar la transmisión de la enfermedad de Chagas por vía transfusional y un menor descarte de unidades. Por otra parte, el hecho de contar con técnicas que presenten valores de DO más elevados, facilita la interpretación, siempre que no afecte la especificidad, y en el caso de contar con equipos de sensibilidad y especificidad comparables, sería de utilidad la elección de dichos reactivos.

Los autores no manifiestan "conflictos de interés".

Bibliografía

1. Schmunis GA. *Trypanosoma cruzi*, the etiologic agent of Chagas' disease: status in the blood supply in endemic and nonendemic countries. *Transfusion* 1991;31:547-557.
2. Moncayo A. Chagas disease: epidemiology and prospects for interruption of transmission in the Americas. *World Health Stat Q* 1992;45:276-279.
3. Wendel S, Gonzaga AL. Chagas' disease and blood transfusion: A new world problem? *Vox Sang* 1993;64:1-12.
4. Wendel S. Current concepts on the transmission of bacteria and parasites by blood components. *Sao Paulo Med J* 1995;113:1036-1052.
5. Blejer JL, Saguier MC, Salamone HJ. Antibodies to *Trypanosoma cruzi* among blood donors in Buenos Aires, Argentina. *Int J Infect Dis* 2001;5:89-93.
6. Salles NA, Sabino EC, Cliquet MG, Eluf-Neto J, Mayer A, Almeida-Neto C, Mendonca MC, Dorliach-Llacer P, Chamone DF, Sáez-Alquézar A. Risk of exposure to Chagas' disease among seroreactive Brazilian blood donors. *Transfusion* 1996;36:969-973.
7. Kirchhoff LV. Chagas' disease: American trypanosomiasis. *Infect Dis Clin North Am* 1993;7:487-502.
8. Sáez-Alquézar A. Tamizaje y diagnóstico serológico de la infección por *Trypanosoma cruzi*. *Rev Arg Transf* 2003;29:117-124.
9. Carvalho MR, Krieger MA, Almeida E, Oeleman W, Shikanai-Yassuda MA, Ferreira AW, Pereira JB, Sáez-Alquézar A, Dorliach-Llacer PE, Chamone DF, Goldenberg S. Chagas' disease diagnosis: evaluation of several tests in blood bank screening. *Transfusion* 1993;10:830-834.
10. Guhl F, Hudson L, Marinkelle CJ, Jaramillo CA, Bridge D. Clinical *Trypanosoma rangeli* infection as a complication of Chagas' disease. *Parasitology* 1987;94:475-484.
11. Luquetti AO. Megaesofago e anticorpos anti-*Trypanosoma cruzi*. *Rev Goiana Med* 1987;33:1-16.
12. Rabelo A, Luquetti AO, Moreira EF, Gadelha MF, Santos JA, Melo L, Schwind P. Serodiagnosis of *Trypanosoma cruzi* infection using the new particle gel immunoassay-ID-PaGIA Chagas. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 1999;94:77-82.
13. Pastini AC, Iglesias SR, Carricarte VC, Guerin ME, Sánchez DO, Frasch AC. Immunoassay with recombinant *T. cruzi* antigens potentially useful for screening donated blood and diagnosing Chagas disease. *Clin Chem* 1994;40:1893-1897.
14. Da Silveira JF, Umezawa ES, Luquetti AO. Chagas disease: recombinant *Trypanosoma cruzi* antigens for serological diagnosis. *Trends Parasitol* 2001;17:286-291.

15. Moncayo A, Luquetti AO. Multicentre double blind study for evaluation of *Trypanosoma cruzi* defined antigens as diagnostic reagents. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 1990;85:489-495.
16. Umezawa ES, Bastos SF, Camargo ME, Yamauchi LM, Santos MR, Gonzalez A, Zingales B, Levin MJ, Sousa O, Rangel-Aldao R, da Silveira JF. Evaluation of recombinant antigens for serodiagnosis of Chagas' disease in South and Central America. *J Clin Microbiol* 1999;37:1554-1560.
17. Umezawa ES, Bastos SF, Coura JR, Levin MJ, Gonzalez A, Rangel-Aldao R, Zingales B, Luquetti AO, da Silveira JF. An improved serodiagnostic test for Chagas' disease employing a mixture of *Trypanosoma cruzi* recombinant antigens. *Transfusion* 2003;43:91-7.
18. Vergara U, Lorca M, Veloso C, Gonzalez A, Engstrom A, Aslund L, Pettersson U, Frasch AC. Assay for detection of *Trypanosoma cruzi* antibodies in human sera based on reaction with synthetic peptides. *J Clin Microbiol* 1991;29:2034-2037.
19. Peralta JM, Teixeira MG, Shreffler WG, Pereira JB, Burns JM Jr, Sleath PR, Reed SG. Serodiagnosis of Chagas' disease by enzyme-linked immunosorbent assay using two synthetic peptides as antigens. *J Clin Microbiol* 1994;32:971-974.
20. Houghton RL, Benson DR, Reynolds LD, McNeill PD, Sleath PR, Lodes MJ, Skeiky YA, Leiby DA, Badaro R, Reed SG. A multi-epitope synthetic peptide and recombinant protein for the detection of antibodies to *Trypanosoma cruzi* in radioimmunoprecipitation-confirmed and consensus-positive sera. *J Infect Dis* 1999;179:1226-1234.
21. De Andrade AL, Martelli CM, Luquetti AO, De Oliveira OS, Almeida e Silva. Serological screening for *Trypanosoma cruzi* among blood donors in central Brazil. *Bol Oficina Sanit Panam* 1992;113:19-27.
22. Wendel S. Blood banking preventive approaches for Chagas' disease. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 1993;88:59-60.
23. Sáez Alquézar A, Salles NA, Sabino EC. Serological diagnosis of Chagas' disease in blood banks. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 1995; 90 (Suppl 1):34-35.



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

Análisis epidemiológico de las causas de muerte súbita en México

Epidemiology of sudden death in Mexico

(especial para SIIC © Derechos reservados)

“En la mayor parte de los casos, la causa primordial de la muerte súbita es la enfermedad isquémica del corazón. Los eventos isquémicos precipitan arritmias ventriculares graves, taquicardia o fibrilación ventricular, que si no son tratados inmediatamente llevan a la muerte en pocos segundos o minutos.”



Entrevista exclusiva a

Enrique Asencio

Coordinador de la Clínica de Arritmias y Marcapasos, Departamento de Cardiología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición «Salvador Zubirán», México DF, México

Página del autor: www.siicsalud.com/dato/dat048/06530000a.htm

¿Cuál es la definición de muerte súbita y cuáles son los grupos etarios donde tiene mayor frecuencia?

La muerte súbita (MS) se define como aquella que aparece dentro de la primera hora después de haber presentado los síntomas iniciales. Esta definición no es perfecta ni completa, pero es la que mejor define el concepto tanto de inesperada, por la aparente ausencia de una enfermedad que la propicie, como de dramática en consecuencias sociales y de servicios médicos. Las definiciones pueden variar esencialmente en el lapso en el que aparece la muerte, pero casi todas coinciden en el aspecto de la ausencia de síntomas previos.

Otra de las consideraciones que se toman en la definición son las que atañen a la causa de la muerte súbita. La mayoría de las veces se incluye el término “arrítmica”, ya que es la causa más frecuente, sin embargo, como se mencionará más adelante, no es la única. Las arritmias graves suelen ser el factor precipitante de la pérdida del estado de alerta y están involucradas en casi todos los casos de MS. Por otro lado, es muy importante diferenciar entre el episodio de muerte súbita como evento inesperado en una persona que no se sabe enferma o en quien no es parte de la historia natural de la enfermedad, y el caso de aquella persona en que la muerte sobreviene como el evento final y esperado de una enfermedad crónica.

No existe un grupo de edad específico de riesgo para la muerte súbita. Hay episodios de muerte súbita en niños, que es la denominada “muerte de cuna”, que se intentó relacionar con enfermedades de canales iónicos, como el síndrome del QT largo, o las reacciones alérgicas con espasmos bronquiales intensos, sin que haya podido determinarse con seguridad la causa. Por otro lado, hay episodios de MS en personas ancianas que no tenían una enfermedad conocida y que fallecen por un infarto o una arritmia lenta. Entre estos dos extremos, hay un gran variedad de causas de muerte súbita, que sí pueden mostrar un predominio por edad, pero que no contribuyen a modificar la incidencia de muerte súbita en grupos de edad determinados.

¿Cuáles son las principales causas de MS?

En la mayor parte de los casos, la causa primordial de la MS es la enfermedad isquémica del corazón. Esta representa del 75% al 88% de los episodios de MS. Los eventos isquémicos precipitan arritmias ventriculares graves, taquicardia o fibrilación ventricular, que si no son tratados inmediatamente llevan a la muerte en pocos segundos o minutos.

Las otras causas de MS incluyen varios problemas. Las enfermedades de los canales iónicos son entidades recientemente descritas y estudiadas por métodos de biología molecular que permitieron caracterizar los defectos funcionales y las anomalías genéticas que causan dichos trastornos. Los más frecuentemente encontrados son los síndromes de QT largo, que merecen por sí



mismos una revisión. Hay al menos dos formas clínicas, el denominado Romano-Ward y el Lange-Jervell-Nielsen, que se asocia con sordera congénita; sin embargo hay al menos 6 genotipos diferentes descritos.

Recientemente se describió un síndrome de QT corto, en el que igualmente hay un aumento en el riesgo de muerte súbita arrítmica.

Otras enfermedades de los canales iónicos incluyen el síndrome de Brugada, que se caracteriza por presencia de imagen de bloqueo de rama derecha en las precordiales, elevación del ST de V1 a V2 y muerte súbita. Este síndrome tiene varios genotipos y es la principal causa de muerte súbita entre hombres asiáticos jóvenes sin cardiopatía estructural demostrada. Su origen se encuentra en una disfunción del canal de sodio que hace que

las corrientes repolarizadoras tempranas de potasio se hagan más evidentes y por lo tanto el potencial de acción es más corto, en especial en el epicardio ventricular derecho. Esto genera un gradiente eléctrico epicárdico-endocárdico que facilita la aparición de taquicardias polimórficas o fibrilación ventricular.

Es necesario mencionar que estas enfermedades de canales son muy interesantes desde el punto de vista fisiológico; sin embargo, representan un porcentaje reducido de los casos de MS anuales.

Otras enfermedades se relacionan con la MS mucho más frecuentemente. Un ejemplo son las miocardiopatías. Tal vez los casos más dramáticos sean las miocardiopatías hipertróficas en los atletas jóvenes. Esta enfermedad muscular facilita las arritmias por la desorganización espacial de las fibras miocárdicas. Sin embargo, las formas restrictivas y las dilatadas deben considerarse. En nuestro continente, la enfermedad de Chagas debe considerarse siempre entre los enfermos con miocardiopatías dilatadas. Esta enfermedad es la primera causa de colocación de desfibrilador automático implantable en Argentina y Brasil. Otra forma de miocardiopatía es la displasia o miocardiopatía arritmogénica del ventrículo derecho, que es una infiltración grasa y fibrosa de dicho ventrículo, lo que origina el sustrato para la aparición de arritmias ventriculares graves.

El síndrome de Wolff-Parkinson-White puede provocar MS cuando hay fibrilación auricular, aunque sin evidencia de dicha arritmia supraventricular, se habla de una incidencia de MS de entre 0.2% y 1% anual en estos enfermos.

Otras causas incluyen trastornos mecánicos, y entre ellos los valvulares, como la estenosis aórtica o mitral. Las miocarditis agudas son igualmente causa de arritmias graves y disfunción ventricular grave. Las cardiopatías congénitas, con hipertensión pulmonar o sin ella también son un sustrato de muerte súbita, igual que las disecciones aórticas, o trastornos metabólicos o desequilibrios hidroelectrolíticos graves. Finalmente, hay condiciones raras como la “*conmotio cordis*”, en la que tiene lugar una MS, pero ahí la causa queda establecida por el antecedente del traumatismo en la caja torácica en el área precordial.

¿Cómo puede prevenirse la MS de origen cardíaco?

Existen estudios de prevención primaria y secundaria de muerte súbita arritmica especialmente en enfermos con cardiopatía isquémica. Tal vez las maniobras más relevantes sean aquellas en las que se busca la prevención de la enfermedad isquémica del corazón, y promover una vida "cardiovascularmente sana", es decir, que se incluya actividad física frecuente moderada y control de los factores de riesgo conocidos como el sobrepeso, colesterol y dislipidemias, hipertensión arterial, diabetes y el hábito de fumar.

Una vez que ha aparecido la enfermedad isquémica, y en especial en su manifestación más grave, que sería el infarto de miocardio, la conducta debe ser más agresiva y se deben buscar elementos que nos ayuden a estratificar el riesgo individual de cada paciente. Este es uno de los capítulos pendientes más significativos en MS. El trabajo ya clásico de Myerburg muestra que la MS se presenta con más frecuencia en grupos de riesgo identificados, pero al comparar estos grupos con el grueso de la población se aprecia que el número de casos es inversamente proporcional. Es decir, el 25% de los pacientes con fracción de eyección menor de 35% tienen un evento de MS, pero éstos representan alrededor de 170 000 casos al año; sin embargo, sólo 0.5% de la población general tendrá un evento de MS al año, pero este porcentaje bajo supone 400 000 casos anuales en EE.UU. o en la Unión Europea. Así que: ¿quién tendrá un episodio de MS?

Es difícil prevenir un evento si no se conoce quién tiene el riesgo de padecerlo. Para modificar esta situación se cuenta con una serie de herramientas que permiten identificar los pacientes en riesgo, aunque prácticamente todas las ayudas se dirigen a detectar a las personas en riesgo mayor pero después de algún evento índice. Es así que, por ejemplo, quienes tienen fracciones de eyección ventriculares izquierdas bajas, menos del 35%, tienen un mayor riesgo de MS. Por otro lado, la presencia de arritmias, especialmente las ventriculares, detectadas por electrocardiograma (ECG) convencional o Holter también suponen un incremento en el riesgo. Un ECG de alta definición permite promediar señales para detectar post-potenciales, y el mismo Holter permite evaluar la variabilidad de la frecuencia cardíaca, que es una medición de la influencia autonómica a ese nivel. Se propusieron otros métodos como la alternancia de la onda T en microvoltaje, la dispersión del QT, la propia clase funcional; sin embargo la mayoría de estas pruebas tienen alto valor predictivo negativo pero el valor predictivo positivo es malo, por lo que se prefiere contar con varios elementos para establecer el riesgo final. En el estudio MADIT, por ejemplo, se utilizó la fracción de eyección baja y la presencia de arritmias ventriculares para decidir el implante de un desfibrilador automático. De hecho, son los criterios de ese estudio los que decidieron las recomendaciones más recientes para implante de dispositivos antitaquicardia.

Como se puede apreciar, la prevención de la MS no es un objetivo sencillo. Una vez que se identifica a los pacientes en riesgo, debe decidirse qué hacer con cada uno de ellos. Los fármacos antiarrítmicos de la clase I mostraron que no sólo no previenen la MS sino que, desde el estudio CAST, aumentan la incidencia de arritmias letales en presencia de cardiopatía estructural. Dado que la mayoría de los pacientes en riesgo tiene enfermedad isquémica del corazón, las opciones farmacológicas se reducen considerablemente. Los estudios EMIAT y CAMIAT pusieron de manifiesto que la amiodarona no mejoraba de manera ostensible la supervivencia, pero tampoco la empeoraba, con lo que se convirtió en un fármaco útil. Estudios posteriores con sotalol mostraron resultados similares. Actualmente se investiga la utilidad de otros antiarrítmicos de clase III puros, como dofetilida e ibutilida o un derivado de amiodarona sin yodo, la dronedarona, en arritmias ventriculares. Aún no hay resultados suficientes para establecer recomendaciones.

Debido a esto, la única forma de prevención en casos de alto riesgo por cardiopatía isquémica o en enfermedades de canales iónicos como el síndrome de Brugada es el desfibrilador automático implantable (DAI). Esta es una terapia costosa y aún hay situaciones de prevención primaria en las que es necesario

definir cuidadosamente su utilidad, como en las miocardiopatías dilatadas idiopáticas, los síndromes de QT largo o corto y la displasia arritmogénica del ventrículo derecho, entre otras. Cuando el paciente fue rescatado de un episodio previo de muerte súbita, la mejor opción de prevención secundaria es posiblemente el DAI.

¿Cuál es la prevalencia mundial de MS?

Los cálculos de la prevalencia e incidencia de la MS son poco fiables debido a las propias características de la enfermedad y a que se trata de un trabajo complejo en países en los que no tenemos sistemas de obtención de datos confiables. La incidencia de MS en los EE.UU. es de aproximadamente 300 000 casos al año, y en la Unión Europea es de 400 000. Su prevalencia entre jóvenes deportistas, por ejemplo, se calcula en 1.6:100 000, mientras que para los jóvenes no deportistas es de 0.7:100 000.

Sin embargo, en otras poblaciones su prevalencia es variable y depende de la presencia de enfermedad cardiovascular. Por ejemplo, los enfermos con insuficiencia cardíaca y clase funcional II de la NYHA tienen un riesgo mayor de MS y hasta un 40% fallecen por este problema.

Aunque hay descripciones de casos de MS desde el siglo XVIII, no se han hecho estudios epidemiológicos históricos que permitan establecer si hubo cambios en la incidencia de este problema, sin embargo se puede inferir que ha habido un aumento en el número de casos debido al aumento en el número de pacientes con cardiopatía isquémica y con insuficiencia cardíaca. Es probable que empiece a disminuir el número de isquémicos en países industrializados ya que se invirtió mucho en campañas de prevención y esto tendrá un impacto favorable en la incidencia de MS.

De hecho, y posiblemente éste sea un aspecto más interesante para resaltar, en las comunidades en las que hay una gran cantidad de personas que saben dar reanimación cardiopulmonar, y que cuentan con desfibriladores semiautomáticos, la incidencia de muerte súbita arritmica empezó a disminuir. Así pues, es más fácil morir por insuficiencia cardíaca que por taquiarritmias ventriculares. Ejemplos de ello son las ciudades de Seattle, por ejemplo, en los EE.UU. o Amsterdam, donde es más fácil sobrevivir a un paro cardíaco en la calle que en el propio domicilio, ya que las unidades de emergencia de primera respuesta van equipadas con desfibriladores semiautomáticos o se les encuentra en centros comerciales, deportivos, aeropuertos y demás.

¿Cuál es el tratamiento adecuado?

La mejor opción de tratamiento disponible hoy en los sujetos identificados como de alto riesgo es el implante de un DAI. Estos dispositivos son cada vez más complejos tecnológicamente, pero por otro lado, más fáciles de implantar y más versátiles. Desde luego que en países latinoamericanos, como en el que me desempeño profesionalmente, éstas siguen siendo opciones muy caras, y por ello se debe elegir con cuidado a los pacientes candidatos a este tipo de terapia.

La disponibilidad de criterios de prevención primaria y secundaria después de un "evento índice" (como un infarto) aunque imperfectos, permite decidir con un éxito aceptable quiénes son candidatos a recibir un DAI. Estos son los pacientes posinfarto con fracciones de eyección bajas, arritmias ventriculares no sostenidas documentadas por medios no invasivos como el Holter, o pacientes que aunque no hayan tenido MS, el estudio electrofisiológico demuestra la presencia de arritmias graves inducibles.



Aspectos de la esterilidad masculina en pacientes que consumen esteroides anabolizantes

Masculine sterility aspects in patients using anabolizing steroids

(especial para SIIC © Derechos reservados)

“El fácil acceso a fármacos anabolizantes con el fin de modelar el cuerpo y el desconocimiento de sus posibles efectos indeseados, tales como la infertilidad masculina, potenciaron el consumo irregular de dichos fármacos.”

Entrevista exclusiva a

Luis de la Torre Abril

Medico Interno de Urología, Consorcio Hospital General Universitario, Valencia, España

Página del autor: www.siicsalud.com/dato/dat049/06703000a.htm

El actual ideal de belleza masculina está influido por la cultura que vivimos hoy en día, donde se aprecia especialmente un gran volumen de la masa muscular de los varones. Este hecho ha favorecido la afluencia masiva y creciente a gimnasios y centros de fisicoculturismo en los últimos años.

El fácil acceso a fármacos anabolizantes con el fin de modelar el cuerpo y el desconocimiento de sus posibles efectos indeseados, como la infertilidad masculina, potenciaron el consumo irregular de dichos fármacos. Dada la diversidad de sustancias, de vías y de pautas de administración utilizadas, se hace difícil predecir el resultado de los distintos tratamientos que podemos ofrecer a los pacientes infértiles consumidores de anabolizantes.

¿Qué cantidad de pacientes eran consumidores frecuentes de anabolizantes y por cuánto tiempo?

En nuestro servicio de Urología tenemos conocimiento de 26 pacientes infértiles consumidores de anabolizantes hasta hoy, aunque, cuando publicamos nuestra experiencia, habíamos tratado a 21 de ellos.

Como mencionamos en nuestro artículo, creemos que ésta es solamente una pequeña parte de todos los varones que consumen anabolizantes de forma irregular. El tiempo medio reconocido de consumo es de unos 18 meses.

Es importante realizar una buena anamnesis, y para ello es mejor entrevistarse con los pacientes a solas. En la consulta, la presencia de su pareja los cohibe y les impide dar una respuesta franca.

¿A quiénes se administra tamoxifeno y cómo se revierte la concentración de espermatozoides?

Solamente administramos tamoxifeno, en dosis de 20 mg/día, a aquellos pacientes en los cuales el tratamiento expectante fracasó tras un período de blanqueo de seis meses. Previamente, comprobamos la existencia de niveles séricos normales o bajos de FSH, LH, testosterona y prolactina. En la mayoría de los varones que cesan el consumo de anabolizantes se produce una recuperación de la espermatogénesis en un plazo medio de 5.53 meses.

El tamoxifeno es un antiestrógeno, y como tal, compite con los estrógenos en sus receptores hipotalámicos e hipofisarios. Esto bloquea la acción inhibitoria que dichos estrógenos ejercen sobre la secreción de GnRH, FSH y LH. Como consecuencia de ello, aumenta la producción de testosterona por las células de Leydig en el testículo y también la espermatogénesis.



¿Qué porcentaje de los pacientes se recuperaron tras el cese de la toma de los anabolizantes?

Un 61.90% de los pacientes recuperan su espermatogénesis espontáneamente tras el simple cese de la toma de anabolizantes. El criterio que nosotros utilizamos para considerar correcta la espermatogénesis es un recuento de más de 20 millones de espermatozoides/cm³ en el espermograma. Si añadimos aquellos pacientes que se recuperan con la ayuda de tamoxifeno, el porcentaje de curación puede elevarse hasta 80.95%.

¿Cuáles serían las medidas a tomar para regular la venta y el consumo de anabolizantes?

Es difícil de predecir. A nivel nacional, la distribución de este tipo de fármacos está bien regulada. En España solamente se pueden adquirir en farmacias y con la presentación de una receta médica. El

problema surge cuando, gracias a la globalización y al anonimato de medios como Internet, se hace posible la compra de los anabolizantes, muchas veces procedentes de otros países. Tal vez se deberían delimitar los campos de acción del comercio electrónico, limitándolo en el caso de los medicamentos, pero es una empresa difícil. También se deberían aumentar las campañas de información dirigidas a potenciales usuarios de anabolizantes.

¿Qué sucede con los pacientes que no se recuperan de la azoospermia con el uso de tamoxifeno?

Afortunadamente, los pacientes en los cuales fracasa el tratamiento con tamoxifeno no son muy numerosos, pero suponen un reto especial para el andrólogo. No tenemos una casuística muy amplia al respecto, pero cuando nos enfrentamos a estos casos, nos queda el recurso de un tratamiento con FSH o HCG tras una comprobación de niveles séricos de FSH y LH normales o bajos. Si esto también falla, solemos estudiar la permeabilidad de la vía seminal y la normalidad de la estructura testicular y, cuando resulta necesario, les proponemos técnicas de reproducción asistida.



Información adicional en www.siicsalud.com/dato/dat049/06700000.htm

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 28 de febrero de 2007, en las páginas de www.siic.info que se indican al pie de cada resumen. Los logotipos que acompañan los títulos son publicados por solicitud expresa de los autores y de las instituciones participantes en los estudios.

Situación cambiante de la enseñanza de la pediatría



Manuel Cruz Hernández, Columnista Experto de SIIC
Institución: Universidad de Barcelona, Barcelona, España

Se recuerdan datos recientes sobre la necesidad de adaptar la enseñanza de la medicina y de la pediatría a los cambios en demografía, ecología, asistencia pediátrica y nuevos métodos de enseñanza como la informática. Algunos puntos básicos deberían permanecer: unión de teoría y práctica, continuidad de la formación en pregrado, posgrado y continua, el valor de la información verbal, la tutoría y la figura del maestro o líder. En la Unión Europea se preconiza actualmente una enseñanza de pregrado o licenciatura de 4 años, como en las demás ciencias o carreras universitarias, pero seguida de 2 años de prácticas y precedida tal vez por un año o curso preparatorio.

En la formación de posgrado es preciso unir a la práctica hospitalaria el aprendizaje realizado a nivel ambulatorio. Junto a los programas y objetivos, se propone el interés de un manual consensuado. Se analizan los dilemas en la selección del alumno y del docente, lo mismo que la evaluación a todos los niveles. Las especialidades pediátricas deben considerar al niño o menor de una manera global, como un todo. Es deseable una armonización en la educación pediátrica tanto en el ámbito europeo como mundial.

Artículo completo: www.siic.info/saludiciencia/151/231.htm
Extensión aproximada: 8 páginas

Toxicidad de la cocaína en el recién nacido. Detección y prevalencia. Identificación de factores de susceptibilidad



Oscar García-Algar, Columnista Experto de SIIC
Institución: Servicio de Pediatría, Hospital del Mar, Barcelona, España

No se conocen totalmente los efectos del uso prenatal de la cocaína en los recién nacidos. Si bien en algunas series de mujeres consumidoras puras de cocaína se han descrito complicaciones graves, últimamente han aparecido publicaciones y revisiones que cuestionan algunos de los posibles efectos perjudiciales sobre el feto y el recién nacido. Actualmente, el consumo de cocaína está experimentando un notable aumento en nuestro medio y en muchos países, y esto hace prever el aumento de la incidencia de los posibles efectos adversos de la droga sobre el feto y el recién nacido. Se revisan los posibles efectos del consumo de cocaína durante el embarazo sobre el feto y el recién nacido, resaltando especialmente las alteraciones neuroconductuales que se presentan incluso si el consumo se limitó al primer trimestre de la gestación. También se analizan los diversos biomarcadores de los que se dispone para detectar la exposición prenatal a la cocaína y, finalmente, los factores de susceptibilidad, tanto farmacogenéticos como la relación dosis-respuesta.

Artículo completo: www.siic.info/saludiciencia/151/232.htm
Extensión aproximada: 12 páginas



Cuantificación de la hemorragia feto-materna y prevención de la enfermedad hemolítica del recién nacido por incompatibilidad Rh(D)



Javier Gómez-Arbonés, Columnista Experto de SIIC
Institución: Facultad de Medicina, Universidad de Lleida, Lleida, España

La incidencia de isoimmunización Rh(D) ha disminuido por la inmunoprofilaxis con gammaglobulina anti-D. La administración de dosis ajustadas se basa en la medición precisa del volumen de hemorragia feto-materna. Las técnicas tradicionales son laboriosas e imprecisas, y la técnica de aglutinación en tarjeta es semicuantitativa. Por su sencillez y precisión, hemos adoptado técnicas citométricas basadas en la marcación de antígenos presentes en los hematíes fetales y ausentes en los maternos, o hemoglobina fetal, para cuantificar la hemorragia feto-materna. En 85 muestras aplicamos la técnica de tinción de hemoglobina fetal. En 35, con incompatibilidad Rh(D), realizamos además la técnica de inmunofluorescencia indirecta (antígeno D). Sólo en 10 casos se detectó un pequeño volumen de hemorragia feto-materna. En las 35 muestras analizadas en paralelo, los resultados de los dos procedimientos fueron similares. En 274 muestras con incompatibilidad Rh(D) aplicamos la técnica de inmunofluorescencia directa marcando el antígeno D. Una paciente presentó un volumen de 17 ml y en las restantes el volumen fue inferior a 8 ml. Nuestros resultados concuerdan con otras series, con una frecuencia de hematíes fetales en circulación materna inferior al 0.1%. La dosis estándar de 300 µg resulta excesiva en la mayoría de casos, e insuficiente en otros.

Artículo completo: www.siic.info/saludiciencia/151/233.htm
Extensión aproximada: 5 páginas

Preservação ovariana em cirurgia radical para câncer do colo do útero



Sabas Carlos Vieira, Columnista Experto de SIIC
Institución: Universidade Federal do Piauí, Teresina, Brasil

Pacientes jovens com carcinoma cervical em estadios iniciais podem beneficiar-se de histerectomia radical sem ooforectomia bilateral, porque a função ovariana pode ser preservada e a ocorrência de complicações subsequentes nos ovários preservados in situ são raras. Três aspectos são controversos em relação a preservação ovariana: idade, transposição ovariana/radioterapia pós-operatória e metástases ovarianas. Quanto à idade é consenso que deve-se preservar os ovários de mulheres com menos de 40 anos de idade. A transposição ovariana é um procedimento seguro e efetivo para preservar a função ovariana em pacientes que serão submetidas a radioterapia pós-operatória. Este procedimento está indicado em pacientes com menos de 40 anos de idade com um carcinoma cervical invasivo pequeno (< 3 cm) tratadas inicialmente por cirurgia. Em relação ao risco de metástases ovarianas alguns estudos apontam para um risco significativo naquelas pacientes com carcinoma não-epidermóide e naquelas com invasão de vasos sanguíneos, embora a principal forma de disseminação para os ovários de carcinoma cervical seja por contigüidade.

Artículo completo: www.siic.info/saludiciencia/151/234.htm
Extensión aproximada: 5 páginas



Concentración de fructosa en el plasma seminal de pacientes con azoospermia obstructiva y no obstructiva



William Buckett, Columnista Experto de SIIC
Institución: McGill University, Hôpital Royal Victoria,
Montreal, Canadá

La fructosa es secretada por las vesículas seminales y las glándulas sexuales accesorias. Es el carbohidrato más abundante en el plasma seminal, provee más de la mitad de los carbohidratos consumidos por los espermatozoides y es esencial para la motilidad espermática. La fructosa seminal, a menudo, se mide en forma rutinaria en la evaluación de la función de las vesículas seminales y del factor masculino de infertilidad. El objetivo de este estudio prospectivo descriptivo fue determinar las concentraciones de fructosa en el plasma seminal proveniente de pacientes con azoospermia obstructiva y no obstructiva, y compararlas con las provenientes de pacientes con parámetros seminales normales. Se observó elevada mediana de la concentración de fructosa en el plasma seminal de los pacientes con azoospermia no obstructiva (3.22 mg/ml); en tanto, la de pacientes con azoospermia obstructiva (2.50 mg/ml) y la de controles normales (2.50 mg/ml) fueron significativamente menores ($p < 0.0001$ y $p < 0.0002$, respectivamente). Este es el primer informe sobre concentraciones seminales elevadas de fructosa en muestras de pacientes con azoospermia no obstructiva. Ello se debe al metabolismo de fructosa disminuido asociado con azoospermia o a la producción aumentada de fructosa por las vesículas seminales.

Artículo completo: www.siic.info/saludiciencia/151/235.htm
Extensión aproximada: 6 páginas

Disminución de la hemorragia provocada por la intubación nasotraqueal por el empleo de la técnica del catéter de goma roja



Tom Elwood, Columnista Experto de SIIC
Institución: Children's Hospital and Regional Medical Center,
Seattle, EE.UU.

Antecedentes: Se sugirieron diversas técnicas para reducir el trauma de la intubación nasotraqueal, aunque no existen estudios comparativos. Los autores evaluaron la utilización de catéteres de goma roja como guía para la intubación nasotraqueal. **Métodos:** Los niños que iban a ser sometidos a cirugía electiva fueron divididos al azar en dos grupos de acuerdo con la técnica de intubación: intubación nasotraqueal guiada por catéter de goma roja o la inserción de tubo nasotraqueal solo. Luego de la anestesia general y la parálisis con vecuronio, se prepararon las narinas con un vasoconstrictor tópico. El tubo nasotraqueal se ablandó con agua caliente. En el grupo de intubación guiada por catéter, el tubo nasotraqueal se fijó al extremo terminal del catéter de goma roja y los dos se introdujeron juntos. El catéter de goma roja se retiró de la nasofaringe, se desconectó y removió. En el otro grupo el tubo nasotraqueal se introdujo en forma ciega directamente en la nasofaringe. Posteriormente, en ambos grupos la intubación se completó durante la laringoscopia directa mediante el empleo de fórceps Magill. Un observador que desconocía la gravedad de la aleatorización limpió la nasofaringe y clasificó la gravedad de la hemorragia sobre la base de fotografías de referencia. **Resultados:** La hemorragia obvia fue menor con la técnica del catéter de goma roja (10% versus 29%, $p = 0.013$), pero su ejecución demoró más tiempo (74 s versus 56 s, $p = 0.02$). **Conclusión:** Si bien la incidencia de hemorragia fue similar en ambos grupos, su gravedad fue menor en el grupo en que se

utilizó un catéter como guía para la intubación nasotraqueal. El uso de un catéter de goma roja puede reducir el trauma asociado con la intubación nasotraqueal. **Discusión:** Relataré mi experiencia con esta técnica desde que se publicó el estudio y comentaré aspectos prácticos de la ejecución del procedimiento.

Artículo completo: www.siic.info/saludiciencia/151/236.htm
Extensión aproximada: 5 páginas



Estudio de ADN de papilomavirus humano para el manejo de mujeres con células escamosas atípicas en el extendido de Papanicolaou



Judith C. Shlay, Columnista Experta de SIIC
Institución: Denver Health and Hospital Authority,
Denver, EE.UU.

Este trabajo resume los hallazgos de una revisión de varios estudios que utilizaron el ensayo de captura híbrida II (CH II) para ADN de HPV con el fin de determinar la utilidad del empleo de la prueba de ADN de HPV para predecir neoplasia intraepitelial (CIN) de grado 2 a 3 en las biopsias de mujeres que se presentan con células escamosas atípicas de significado incierto (ASCUS) en el extendido de Papanicolaou. Según nueve publicaciones, la sensibilidad del estudio de ADN de HPV para la detección de CIN 2-3 con ASCUS fue de 83% a 100%. El valor predictivo negativo de las pruebas de ADN de HPV para los tipos de alto riesgo fue de 98% o más. La especificidad varió entre 40% y 74%. Se identificaron tipos de HPV de alto riesgo en 31% a 60% de las mujeres con ASCUS, pero tal proporción disminuyó a medida que aumentaba la edad. El estudio de ADN de HPV con el ensayo CH II es útil para predecir la existencia de CIN 2-3 en mujeres con ASCUS, con lo que disminuye el número de pacientes derivadas para colposcopia.

Artículo completo: www.siic.info/saludiciencia/151/237.htm
Extensión aproximada: 7 páginas

La hidroxicloroquina es de gran utilidad en el tratamiento del lupus eritematoso sistémico



Juan Jiménez Alonso, Columnista Experto de SIIC
Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas, Servicio de Medicina
Interna. Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada, España

La utilidad de la hidroxicloroquina en el tratamiento del lupus eritematoso sistémico está ampliamente demostrada. Es un fármaco seguro (incluso durante el embarazo y la lactancia), bien tolerado y económico. La retinopatía asociada a su uso es el único efecto adverso realmente peligroso por cuanto puede provocar ceguera irreversible, que puede evitarse mediante un adecuado control oftalmológico. Existen suficientes datos que respaldan el notable efecto que tiene la hidroxicloroquina sobre el control de la actividad de la enfermedad. También hay evidencias que sugieren que disminuye el daño acumulado en los pacientes lúpicos y podría aumentar su supervivencia. Las propiedades de la hidroxicloroquina parecen ir más allá de su efecto inmunomodulador e inmunosupresor. Así, tiene efectos beneficiosos sobre el metabolismo lipídico y glucémico y efectos antitrombóticos que podrían contribuir a prevenir la aterosclerosis.

Artículo completo: www.siic.info/saludiciencia/151/238.htm
Extensión aproximada: 10 páginas

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

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

Diagnóstico de las micosis de piel, pelos y uñas

Silvana Mestroni*

describe para Salud(i)Ciencia su artículo editado en *Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana* 38(1)29-37, 2004

La Plata, Argentina (especial para SIIC):

Los dermatofitos *Candida* spp. y *Malassezia* spp. son los agentes causales de las micosis superficiales más frecuentes. Para establecer los patrones de frecuencia de los materiales procesados, la prevalencia de especies fúngicas recuperadas y el porcentaje de positividad de los métodos utilizados en el diagnóstico de estas micosis se evaluaron retrospectivamente 1 003 materiales obtenidos de lesiones de piel y faneras de pacientes adultos asistidos en el HIGA Gral. San Martín, de La Plata, entre noviembre de 1998 y febrero de 2003.

Las muestras fueron extraídas y procesadas en el laboratorio. Se les realizó examen microscópico directo en fresco con hidróxido de potasio al 10%, se sembraron en agar Sabouraud glucosado con cloranfenicol y agar Lactrimel con cicloheximida y fueron incubadas a 28°C hasta 21 días. La identificación de las cepas se basó en la morfología y pruebas bioquímicas. En aquellos casos en los cuales se observaron filamentos hialinos ramificados y tabicados en el examen directo y se obtuvo desarrollo en forma pura de hongos oportunistas, se solicitó una segunda muestra confirmatoria.

Los materiales procesados fueron en su mayoría provenientes de lesiones de uñas de pie, seguidos por las localizadas en uñas de manos y tronco. La baja frecuencia de muestras de cuero cabelludo podría ser atribuida a que la población estudiada fue adulta. La microscopia en fresco permitió la observación del agente causal en el 54.44% de las muestras. Se visualizaron filamentos hialinos ramificados y tabicados (70.57%), levaduras (20.29%), *Malassezia* spp. (8.23%) y otros elementos fúngicos. A pesar del uso de cloranfenicol y cicloheximida, el 16.40% de los cultivos resultó contaminado. Las muestras con levaduras en el examen directo y desarrollo de *Candida*



spp. presentaron valores menores de contaminación, posiblemente porque el tiempo de incubación requerido para el desarrollo de levaduras fue menor que el necesario para el de la mayoría de los hongos contaminantes. *Malassezia* spp. fue el agente causal más frecuente de las lesiones en tronco, cuello y nuca, mientras que *Trichophyton rubrum* lo fue en pies, piernas y glúteos. *Candida* spp. predominó en las uñas de las manos. La recuperación de *E. floccosum*, *M. canis*, *M. gypseum* y *T. mentagrophytes* fue escasa. Los hongos oportunistas causales de onicomicosis fueron *Fusarium* spp., *Acremonium* spp. y *Scopulariopsis* spp.

No se observaron diferencias significativas en los resultados obtenidos en los meses tradicionalmente cálidos y fríos. La posibilidad de realizar la observación de la lesión y evaluar la preparación previa del paciente al tomar la muestra en el laboratorio incluyó favorablemente en el resultado de los estudios micológicos. El examen microscópico directo resultó un procedimiento útil con bajo costo operativo para establecer el diagnóstico rápido de enfermedad, lo que permite orientar el tratamiento.

SM

Información adicional en: www.siicsalud.com/dato/crosic.php/71924

La edición en papel de *Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana* ingresó en la **Biblioteca Biomédica SIIC** en 2004. La revista es indizada en **SIIC Data Bases**.

www.siicsalud.com/tit/pp_distinguidas_A.htm#Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana

*SM se desempeña en el Hospital Interzonal General de Agudos Gral. San Martín, La Plata, Argentina.

Proceso de elaboración de la vía clínica del carcinoma colorrectal

Victor Soria*

describe para Salud(i)Ciencia su artículo editado en *Revista de Calidad Asistencial* 19:446-453, 2004

Murcia, España (especial para SIIC):

Las vías clínicas son planes asistenciales para procesos de curso clínico habitualmente predecible, en los que se detallan secuencialmente las actividades clínicas y otras relacionadas, así como los profesionales responsables de cada una de dichas actividades.

El carcinoma colorrectal es, junto con el cáncer de mama, el tumor más frecuente tratado por los servicios de cirugía general en nuestro país.

Existen pocos trabajos publicados de ámbito nacional como internacional que relacionen el proceso carcinoma colorrectal y vía clínica, aunque las experiencias publicadas demuestran su utilidad en cuanto a la disminución de la variabilidad y la mejora en los estándares de calidad.

Con la elaboración e implantación de esta vía clínica se pretende actualizar e incorporar a la práctica asistencial los hallazgos científicos disponibles, mejorar la coordinación de los profesionales que atienden estos pacientes y aumentar el cumplimiento de una serie de estándares de calidad en las distintas fases de la atención de los pacientes con carcinoma colorrectal. Además se pretende una disminución de la estadia hospitalaria global, con el menor número de complicaciones y un alto grado de satisfacción de los pacientes.

El objetivo de este trabajo es exponer el proceso de elaboración de la vía clínica del proceso carcinoma colorrectal en cirugía programada basado en el análisis del proceso, la evidencia científica disponible y el consenso de los profesionales que atienden a estos pacientes.

Para elaborar la vía clínica del carcinoma colorrectal en cirugía programada se han seguido los siguientes pasos:

1. Elección del grupo de trabajo y calendario de las reuniones.
2. Análisis del proceso. Se estudió una serie de 60 pacientes intervenidos con el diagnóstico de carcinoma colorrectal.
3. Búsqueda de las evidencias científicas de los diferentes puntos clave.
4. Elaboración de documentos y presentación y discusión de los documentos a los miembros de los servicios médicos y unidades de enfermería implicados en la atención del proceso.



Para dar una respuesta satisfactoria a los puntos débiles se elaboraron los siguientes protocolos y documentos principales de la vía clínica:

1. Protocolo de estudio preoperatorio y de estadificación.
2. Protocolo estandarizado de analgesia posoperatoria y de utilización de anestesia epidural durante 48 horas en pacientes con carcinoma de recto. La utilización de la anestesia epidural se ve reforzada por estudios prospectivos aleatorizados en los que se demuestra una reducción del íleo posoperatorio con su utilización.
3. Protocolo quirúrgico específico para pacientes con carcinoma de colon y recto.
4. Protocolo de seguimiento.
5. Matriz temporal. En ella se muestra la secuencia de acontecimientos e incluye las pautas de actuación médica y de enfermería, medicación, actividad física, dieta e información al paciente o familiares.
6. Hoja de variaciones, indicadores de resultados y encuesta de satisfacción. La elaboración de una vía clínica del proceso carcinoma colorrectal está plenamente justificada sobre la base de su alta incidencia y de la elevada variabilidad en su asistencia. Se pretende mejorar el cumplimiento de los estándares de calidad aceptados para este proceso, disminuir la estadia hospitalaria global con el menor número de complicaciones posibles y un alto grado de satisfacción de los pacientes, así como mejorar la coordinación de los profesionales. El análisis del proceso, la revisión bibliográfica y el consenso de los participantes son las bases fundamentales en las que se apoya su elaboración.

VS

Información adicional en: www.siicsalud.com/dato/crosic.php/72927

La edición en papel de *Revista de Calidad Asistencial* ingresó en la **Biblioteca Biomédica SIIC** en 2003. La revista es indizada en **SIIC Data Bases**. www.siicsalud.com/lmr/istamrevhtm.php/R

*VS se desempeña en el Servicio de Cirugía General, Hospital J. M. Morales Meseguer, Murcia, España.

Estudo de 420 casos de leishmaniose tegumentar americana

Roberto Querido Name*

describido para Salud(i)Ciencia su artículo editado en *Anais Brasileiros de Dermatologia* 80(3):249-54, 2005

Brasília, Brasil (especial para SIIC):

A leishmaniose tegumentar americana esta amplamente distribuída no Brasil, com média de 35 000 casos anuais notificados. A região Centro-Oeste e a terceira em incidência e a primeira em crescimento. A doença se apresenta sob duas formas mais freqüentes: forma cutânea e cutâneo mucosa. O tratamento da leishmaniose é insatisfatório porque os antimoniais, drogas de primeira escolha, são injetáveis e cardio-nefro-hepatotóxicos. Realizou-se um estudo retrospectivo, analisando protocolos de pacientes acometidos de forma cutânea e forma cutâneo-mucosa de lei, atendidos no ambulatório de referência de leishmaniose tegumentar americana do Hospital Universitário de Brasília entre 1/1/1994 a 28/2/2003. Os pacientes tiveram diagnóstico clínico, epidemiológico e exame físico compatível com leishmaniose tegumentar americana, além de apresentarem positividade em pelo menos um método diagnóstico laboratorial parasitológico, imunológico ou histopatológico. Os pacientes foram tratados com N-metil-glucamina 20 mg SbV/kg/dia durante 20 dias para forma cutânea e 30 dias para a forma cutâneo-mucosa, por via endovenosa, em série única. A avaliação dos pacientes foi realizada, clínica e laboratorialmente, antes, durante e após o tratamento. A duração do acompanhamento clínico foi pelo menos um ano após o tratamento. Dos 402 pacientes, 65.6% eram homens, 57.2% pardos, 27.9% brancos. A faixa etária mais freqüente foi 20 a 39 anos (41.8%). A atividade profissional mais freqüente foi a de lavrador. 56.8% procederam dos Estados mais próximos e 12.9% do Distrito Federal. 238 pacientes (59.2%) apresentaram forma cutânea e 164 (40.8%) apresentaram forma cutâneo-mucosa. A úlcera foi a lesão mais freqüente (72.4%). Na forma cutâneo-mucosa, o septo nasal foi o local mais atingido (86.6%). Para a forma cutânea, 75.6% dos pacientes procuraram médico até seis meses após o início dos sintomas. Entre seis meses e um ano 23.1%, e após um ano, 1.3%. Para a forma cutâneo-mucosa, 14.6% procuraram até seis meses após o início da doença, 9.8% entre seis meses e um ano e 75.6% após um ano.

Em relação aos métodos de diagnóstico, a intradermorreação de Montenegro teve positividade de 96%. A pesquisa direta de amastigotas é mais sensível na forma cutânea que na forma cutâneo-mucosa, possivelmente por ser o diagnóstico de forma cutânea mais precoce.



217 pacientes com forma cutânea (91.2%) usaram o esquema de 20 mg SbV/kg/dia por 20 dias, e destes 177 obtiveram cura mantida pelo menos até 1 ano (81.6%). 148 pacientes com forma cutâneo-mucosa (90.2%) usaram o esquema de 20 mg SbV/kg/dia por 30 dias e 103 obtiveram cura (69.6%) até, pelo menos, 1 ano. A eficácia do tratamento com SbV foi maior no sexo feminino e na forma cutânea cujo tratamento foi iniciado com menos de seis meses de doença, com significância estatística pelas análises uni e multivariadas. A eficácia foi também maior em pacientes com uma só lesão.

Houve eosinofilia em 17.5% dos pacientes sendo este, um achado de divulgação rara. As alterações eletrocardiográficas incidiram em 20.3% dos casos tratados com 20 mg SbV/kg/dia durante 20 dias e 46.6% por 30 dias, com diferença estatística significativa.

A ocorrência da leishmaniose tegumentar americana nos pacientes do Distrito Federal foi considerável. Até a década passada não havia notificação nesta unidade da Federação. Ultimamente foi observada a presença de vetores da doença e em 2003 foi registrado um surto na cidade de São Sebastião, Distrito Federal.

A espécie que predominou nesta casuística foi a *Leishmania (V) braziliensis* demonstrada em estudos anteriores.

Os pacientes com forma cutânea procuraram mais precocemente o atendimento que os pacientes com forma cutâneo-mucosa, provavelmente por razões estéticas. É possível que a dificuldade no tratamento da forma cutâneo-mucosa se deva, em parte, ao retardo na procura por assistência adequada e início do tratamento correto. Tudo indica que a busca ativa destes pacientes seria muito importante, sugerindo-se esta iniciativa ao Ministério da Saúde.

RQN

Información adicional en: www.sicisalud.com/dato/crosic.php/75517

La edición en papel de *Anais Brasileiros de Dermatologia* ingresó en la **Biblioteca Biomédica SIIC** en 2003. La revista es indizada en LILACS, Scielo, Medical & Surgical Dermatology, Periódica, Latindex, Capes, Tropical Diseases Bulletin y **SIIC Data Bases**.

www.sicisalud.com/tit/pp_distinguidas_A.htm#An Bras Dermatol

*RQN se desempeña en la Universidade de Brasília, Brasília, Brasil.

Vitiligo: comparação entre áreas curetadas e enxertadas através de contagem de melanócitos e PCR de RNAm de tirosinase

Carlos D. Aparecida Santos Machado Filho*

describido para Salud(i)Ciencia su artículo editado en *São Paulo Medical Journal* 123(4):187-191, 2005

San Pablo, Brasil (especial para SIIC):

Tradicionalmente empregam-se enxertos colhidos através de punches de áreas pigmentadas para adicioná-las em áreas despigmentadas de vitiligo não responsivo a tratamento clínico com a suposição de que não existam mais melanócitos a serem estimulados nessas áreas. Desenvolvemos uma nova técnica de enxertia através de uma raspagem epidérmica simples, mesclada com soro fisiológico que foi adicionada em área despigmentada de vitiligo previamente raspada. Estudos recentes têm indicado que áreas de vitiligo contêm melanócitos inativos ou dormentes. A síntese de melanina está relacionada com a presença de tirosinase e é indicadora de estado metabólico ativo. O escopo deste artigo é comparar repigmentação, distribuição epidérmica de melanócitos e detecção do RNAm de tirosinase através da reação de polimerase em cadeia por transcriptase reversa, em amostras de tecido de vitiligo, antes e após curetagem, seguida ou não de enxerto autólogo de pele através de uma nova técnica.

O estudo foi prospectivo e realizado na Disciplina de Dermatologia da Faculdade de Medicina do ABC em Santo André.

Dois áreas de vitiligo de voluntários foram comparadas, ambas foram curetadas. Uma foi subseqüentemente enxertada com pele autóloga sacral normal, enquanto a outra não recebeu nenhum enxerto. As áreas curetadas foram examinadas após 7, 30, 60 e 180 dias para avaliar o grau de repigmentação. A porcentagem de melanócitos e a presença de RNAm de tirosinase de pele normal e de pele de vitiligo (antes e após curetagem apenas e antes e após curetagem seguida de enxertia) foram comparadas. Repigmentação completa foi observada em todas as áreas enxertadas, enquanto as áreas de vitiligo apenas curetadas apresentaram repigmentação parcial. A porcentagem de melanócitos nas áreas enxertadas excederam as áreas de vitiligo não tratadas ou tratadas apenas com curetagem de maneira



estatisticamente significante demonstrando eficiência em adicionar melanócitos. O RNAm de tirosinase foi negativo em 93.75% das áreas não tratadas de vitiligo. Todas as áreas que receberam apenas curetagem e as que receberam curetagem seguida de enxertia se tornaram positivas para RNAm de tirosinase.

Conclui-se que melanócitos metabolicamente inativos que não expressão proteínas detectáveis por métodos imunohistoquímicos estão provavelmente presentes nas áreas de vitiligo mesmo de casos de longa duração e podem ser ativados por estímulos endógenos ou exógenos no caso através da migração forçada após raspagem. A pigmentação homogênea, recuperação da percentagem melanocítica normal na camada basal e positividade da PCR, são todos pontos favoráveis na proposta de técnica de curetagem para tratamento de vitiligo estável de longa duração, bem o aspecto de repigmentação difusa sem fenômeno de formação de halos pigmentares dos tratamentos clássicos através de enxertos colhidos por punch. Novos estudos se fazem necessários para esclarecer a localização e quantidade de melanócitos remanescentes em vitiligo de longa duração.

CDASMF

Información adicional en: www.sicisalud.com/dato/crosic.php/77374

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

*CDASMF se desempeña en Disciplina de Dermatologia da Faculdade de Medicina do ABC, Santo André, 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.

Diagnóstico mediante imágenes en la miocardiopatía hipertrófica apical sin aneurisma



Miguel Angel Ulecia Martínez

Servicio de Cardiología, Hospital Clínico Universitario San Cecilio de Granada, Granada, España

Introducción

La miocardiopatía hipertrófica apical (MHA) es una variante de la miocardiopatía hipertrófica con implicación predominante del ápex del ventrículo izquierdo (VI) –su incidencia es del 15% en pacientes japoneses, pero muy baja en Europa– caracterizada fundamentalmente por alteraciones electrocardiográficas que consisten en ondas T negativas profundas en precordiales izquierdas y configuración típica en “as de picas” demostradas mediante técnicas por imágenes.¹⁻³ Su pronóstico y curso clínico suelen ser benignos, salvo en aquellos pacientes en los que existe un aneurisma apical y presentan infarto de miocardio o taquicardias ventriculares.^{4,5} Mediante ecocardiografía-Doppler, gammagrafía miocárdica y resonancia magnética podemos localizar la región afectada, su extensión, la gravedad de la obstrucción medioventricular y la presencia de complicaciones como el aneurisma apical o isquemia miocárdica.^{1,3,6-8}

Presentamos una serie de cinco pacientes con MHA del VI que presentan clínica de angina, disnea y palpitaciones, con obstrucción medioventricular del VI ocasionada por la propia obliteración anatómica de las paredes ventriculares sin evidencia de aneurisma apical. El concurso de técnicas de imagen como eco-Doppler, resonancia magnética y gammagrafía miocárdica es imprescindible para llevar a cabo un estudio completo de esta entidad y sus complicaciones.

Casos clínicos

Entre mayo de 2001 y junio de 2005 diagnosticamos en nuestro servicio cinco pacientes con MHA sin aneurisma apical, procedían tanto del área de urgencias hospitalarias como del área de consultas externas y cuya causa principal de estudio fue por presentar clínica de angor de esfuerzo, disnea o palpitaciones. A todos los pacientes se les realizó al inicio del estudio una historia clínica completa con anamnesis y exploración física, un hemograma completo y bioquímica habitual, incluyendo biomarcadores miocárdicos, así como radiografía de tórax y electrocardiograma (ECG) (tabla 1).

Dado que todos los pacientes presentaron un ECG patológico con ondas T negativas gigantes en derivaciones precordiales izquierdas (tabla 1), se indicó estudio ecocardiográfico transtorácico (ETT) que fue diagnóstico sólo en el 40% de los pacientes debido a la deficiente ventana acústica en tres de ellos; mientras que el Doppler demostró en todos los pacientes un flujo protosistólico de moderada velocidad (entre 0.58 y 2.3 m/s) al posicionar la muestra en la región medioventricular (figura 1). En todos los pacientes se estableció el diagnóstico al observarse una imagen en “as de picas” del VI mediante resonancia magnética con contraste de gadolinio y sin contraste (figuras 2A y 2B). En el Holter de 24 horas se detectaron arritmias supraventriculares en todos los pacientes y sólo en uno apareció taquicardia ventricular no sostenida. El estudio isotópico mediante Tc-99 m sestamibi fue normal para isquemia inducible en todos los pacientes, mientras que la ventriculografía en equilibrio y la tomografía computarizada con emisión de fotón único sincronizada al electrocardiograma (*gated*-SPECT) mostraron zonas de hipocinesia apical en cuatro de los cinco pacientes (tabla 2).

Discusión

La MHA presenta un espectro clínico y morfológico variable que depende del estadio evolutivo en que se estudien los pacientes y de las técnicas diagnósticas utilizadas. Los hallazgos más relevantes incluyen un electrocardiograma con ondas T negativas profundas en precordiales izquierdas, la presencia de una imagen característica de “as de picas”, tanto por ETT como por resonancia magnética (RM) o ventriculografía izquierda, una obstrucción medioventricular

Tabla 1. Aspectos clínicos de los pacientes con MHA.

nº	Edad	Sexo	Síntomas	ECG	Radiografía de tórax índice cardiotorácico
1	68	M	Angor, palpitaciones	T- V ₂ -V ₆	Cardiomegalia 0.55%
2	56	H	Angor	T- V ₃ -V ₆	Sin cardiomegalia 0.45%
3	75	H	Disnea, palpitaciones	T- V ₄ -V ₆	Cardiomegalia 0.58%
4	65	M	Angor, disnea	T- V ₄ -V ₆	Cardiomegalia 0.56%
5	70	M	Disnea, palpitaciones	T- V ₄ -V ₆	Cardiomegalia 0.59%

Tabla 2. Hallazgos en las diferentes técnicas de imágenes en nuestros pacientes.

nº	ETT	Doppler	Resonancia magnética	Holter	Gammagrafía Ventriculografía
1	Hipertrofia apical	0.58 m/s	As de picas	TSV EV	Normal Normal
2	Mala ventana	1.1 m/s	As de picas	ESV	Normal Hipocinesia apical
3	Mala ventana	1.2 m/s	As de picas	EV TV no sostenida	Normal Hipocinesia ápico-septal
4	Hipertrofia apical	2.1 m/s	As de picas	ESV	Normal Hipocinesia apical
5	Mala ventana	2.3 m/s	As de picas	EV	Normal Hipocinesia apical

por Doppler, así como defectos de la perfusión inducibles por gammagrafía miocárdica en la región apical.^{5,9}

Los pacientes de nuestra serie presentaban angor, disnea o palpitaciones, clínica por la que sospechamos que podrían tener asociado un aneurisma en la región apical del VI, lo cual determinó que realizáramos un estudio no invasivo completo mediante ecocardiografía-Doppler, Holter de 24 horas, resonancia magnética, así como gammagrafía miocárdica. El eco-Doppler de los pacientes de nuestra serie no mostró en ningún caso flujo diastólico paradójico intraventricular como el descrito en los casos con aneurisma apical, si bien detectamos en todos la presencia de un flujo de moderada velocidad (menor o mayor dependiendo del paciente), durante la protosístole y coincidente con la aceleración del flujo-color que pensamos se debe sólo al gradiente ocasionado por la coaptación dinámica de las paredes ventriculares o del aparato subvalvular mitral (figura 1).

La presencia de flujos de alta velocidad en telesístole, la aceleración del flujo-color a nivel apical y la aparición de gradientes paradójicos en diástole hacia el ápex, han sido relacionados directamente con la

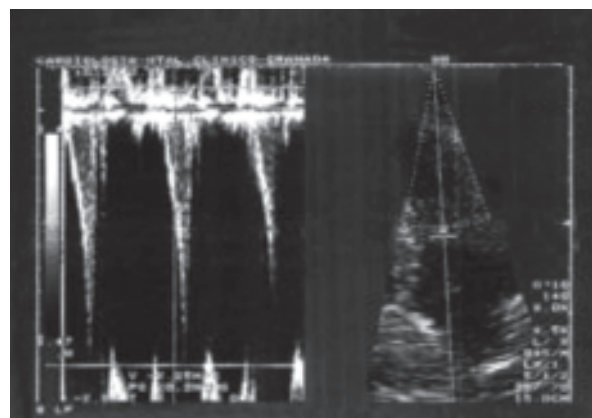
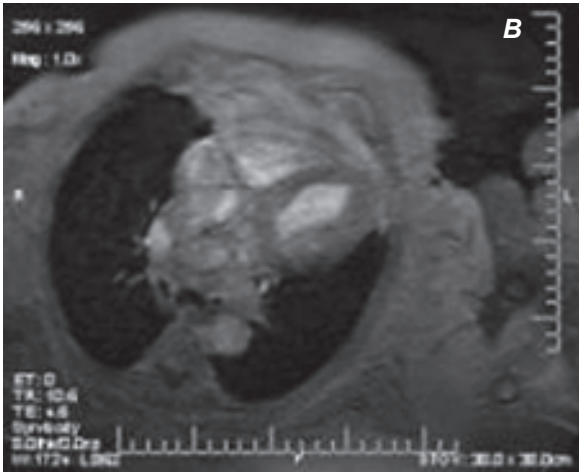


Figura 1. Eco-Doppler con la muestra situada en zona medioventricular donde se detecta un flujo protosistólico de alta velocidad sin existencia del flujo paradójico diastólico.

Participaron en la investigación: Juliana Caballero Güeto, José Miguel Candel Delgado, Servicio de Cardiología, Hospital Clínico Universitario San Cecilio de Granada, Granada, España.



Figura 2.
▲A: Imagen compuesta de resonancia magnética cardíaca en eje largo de cuatro y dos cámaras con contraste;
▼B: sin contraste, donde se muestra la morfología de "as de picas" y obliteración telesistólica sin aneurisma apical en el VI.



presencia de aneurisma en dicha zona en pacientes con MHA.^{9,10-15} En este aspecto del diagnóstico, queremos señalar que el paciente cuyo flujo protosistólico tenía una velocidad inferior a 1 m/s (0.58 m/s) fue el único que no presentaba alteración de la contractilidad regional apical. Igualmente, y como consecuencia de la clínica anginosa de los pacientes, realizamos una gammagrafía de perfusión miocárdica tanto de estrés farmacológico con adenosina como de reperfusión al objeto de establecer si los pacientes tenían enfermedad coronaria, que mostró una distribución normal del radiotrazador para necrosis o isquemia inducible, mientras que la ventriculografía y las imágenes de la *gated*-SPECT demostraron hipocinesia leve a nivel apical, ápico-

septal o a ambos niveles en aquellos pacientes cuya velocidad del flujo protosistólico era superior a 1 m/s, y no en el único paciente cuya velocidad fue inferior a 1 m/s.

Tal y como expusimos en nuestra anterior publicación,¹ pensamos que la ecocardiografía-Doppler puede diferenciar tres tipos de patrones en la MHA. Uno sería la presencia de un flujo paradójico o invertido hacia el ápex en diástole, que tal como otros autores han descrito sería indicativo de la presencia de un aneurisma en la región apical en el seno de una MHA y ocasionado por la diferencia de presiones entre ambas cámaras.^{9,10,11,13,16} Otro sería el descrito en los pacientes con obstrucción medio-ventricular sin verdadero aneurisma en el ápex, pero sí con discinesia, y que consistiría en una aceleración meso-telesistólica. Mientras que el tercer patrón sería el que presentan los pacientes de nuestra serie con un flujo limitado a la protosístole y que podría estar relacionado directamente con la propia hiperdinamia y acercamiento de las paredes del VI sin presentar aneurisma ni discinesia en la zona del ápex.^{1,14-15} Creemos que probablemente estos patrones (protosistólico, mesosistólico y diastólico) están relacionados con la historia natural de la MHA y que aparecen de forma progresiva a lo largo del tiempo como consecuencia de un deterioro evolutivo en la perfusión y contractilidad de la región apical (hipocinesia, necrosis con acinesia o discinesia y aneurisma), por lo que evidentemente el estudio de estos pacientes deberá ser repetido pasado un tiempo de nuestro análisis o ante el empeoramiento de los síntomas para confirmar lo anteriormente expuesto.

Como siguiente paso nos planteamos realizar una RM, ya que comparada con la ETT permite una mejor valoración de la localización, morfología y gravedad de la hipertrofia apical y de sus complicaciones, los pacientes presentaron morfología típica en "as de picas" de la MHA y en todos ellos se descartó la presencia de un aneurisma en la región del ápex mediante RM simple y con contraste de gadolinio.^{2,3,8,12}

Por todo ello creemos que en pacientes con MHA deberíamos utilizar, siempre que no exista indicación de coronariografía, la combinación de técnicas de imágenes como las que muestran los estudios isotópicos miocárdicos, junto a la ETT, y sobre todo las que aportan la *gated*-SPECT y la RM dado el alto beneficio que representan por la gran resolución de sus imágenes junto a la inocuidad de ambos métodos, poco o nada invasivos, ya que en estos pacientes es necesario detectar las complicaciones que en la MHA pueden presentarse como isquemias locales o aneurisma apical, que ocasionan con mayor frecuencia taquicardias ventriculares, embolismos o muerte súbita y que no son tan fácilmente diagnosticadas por ETT o ventriculografía.

El autor no manifiesta "conflictos de interés".

Bibliografía

1. Ulecia Martínez MA, Torres Ruiz JM, Gómez Reyes JL. Apical hypertrophic cardiomyopathy without aneurysm: diagnosis through myocardial gammagraphy and magnetic resonance. *Arch Cardiol Mex* 2003; 73(2):129-134.
2. Suzuki J, Shimamoto R, Nishikawa J, Yamazaki T, Tsuji T, Nakamura F et al. Morphological onset and early diagnosis in apical hypertrophic cardiomyopathy: a long-term analysis with nuclear magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33:146-151.
3. Ibrahim T, Schwaiger M. Diagnosis of apical hypertrophic cardiomyopathy using resonance imaging. *Heart* 2000; 83:e1-4.
4. Erikson MJ, Sonnenberg B, Woo A, Rakowski P, Parker TG, Wigle ED, Rakowski P. Long-term outcome in patients with apical hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39(4):638-645.
5. Ito N, Suzuki M, Enjoji Y, Nakamura M, Nakami A, Hase H, et al. Hypertrophic cardiomyopathy with mid-ventricular obstruction complicated with apical left ventricular aneurysm and ventricular tachycardia: a case report. *J Cardiol* 2002; 39:213-219.
6. Thanigaraj S, Perez JE. Apical hypertrophic cardiomyopathy: echocardiographic diagnosis with the use of intravenous contrast image enhancement. *J Am Soc Echocardiogr* 2000; 13:146-149.
7. Tabata T, Oki T, Yamada H, Abe M, Onose Y, Thomas JD. Subendocardial motion in hypertrophic cardiomyopathy: assessment frontal and short-axis views by pulsed tissue Doppler imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2000; 13:108-115.
8. Soler R, Rodríguez E, Rodríguez JA, Pérez ML, Penas M. Magnetic resonance imaging of apical hypertrophic cardiomyopathy. *J Torca Imaging* 1997; 12:221-225.
9. Inoue T, Sunagawa O, Tohma T, Shinzato Y, Fukiyama K. Apical hypertrophic cardiomyopathy followed by midventricular obstruction and apical aneurysm: a case report. *J Cardiol* 1999; 33:217-222.

10. Penas Lado M, Freire E, García Casteló A, Vázquez N, Castro Beiras A. Gradiente intraventricular paradójico en un paciente con miocardiopatía hipertrófica apical. *Rev Esp Cardiol* 1995; 48:686-689.
11. Wigle ED, Rakowski H. Hypertrophic cardiomyopathy: when do you diagnose midventricular obstruction versus apical cavity obliteration with small nonobliterated area at the apex of the left ventricle? *J Am Coll Cardiol* 1992; 19:525-526.
12. Akutsu Y, Shinozuka A, Huang TY, Watanabe T, Yamada T, Yamanaka H, et al. Hypertrophic cardiomyopathy with apical left ventricular aneurysm. *Jpn Circ J* 1998; 62:127-131.
13. Keller H, Kageneck V, Buss J, Stegaru B. Diastolic intraventricular gradient in hypertrophic cardiomyopathy with apical hypertrophy. *European Heart Journal* 1993; 14:425-427.
14. Slama MA, Tribouilloy C, Bickert P, Jobic Y, Darras B, Lesbre JP. Myocardiopathie hypertrophique apical avec obstruction médio-ventriculaire et nécrose apical. *Arch Mal Coeur* 1989; 82:1623-1627.
15. Yamanari H, Morita H, Mouta S, Sakuragi S, Ohe T. Uniquely abnormal intracavitary flow during late systole and relaxation in hypertrophic obstructive cardiomyopathy with midventricular obstruction. *Clin Cardiol* 1996; 19:913-915.
16. Martínez Baca López F, Lilia Rayas Gómez A, Ramírez Arias E, Alonso Bravo R, Yanez Gutiérrez L, Bernal Ruiz E, Silva Oropesa E. Clínica and echocardiographic aspects of mid-ventricular hypertrophic cardiomyopathy. *Echocardiography* 2005; 22(6):517-524.