

Actualización sobre la vacuna antineumocócica heptavalente

Heptavalent conjugated pneumococcal vaccine: An update



Richard I. Haddy, Columnista Experto de SIIC
Professor, Department of Family and Geriatric Medicine,
University of Louisville School of Medicine, Louisville, EE.UU.

Abstract

Since heptavalent pneumococcal conjugated vaccine (PCV7) was licensed for children in the United States, the preponderance of studies have shown that the vaccine is effective in preventing invasive pneumococcal disease (IPD) in children. There is also evidence that the vaccine has lowered IPD rates in adults via the herd effect and lowered the rates of antibiotic resistant *Streptococcus pneumoniae* causing IPD in children. The introduction of PCV7 into childhood immunization schedules of other countries will probably have similar benefits. However, continued genotypic surveillance is recommended because certain clones not targeted by PCV7 are increasing and their emergence as significant pathogens could occur with ongoing vaccine use.

Key words: pneumococcus, vaccine, bacteremia, pneumonia

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

Streptococcus pneumoniae es un patógeno bacteriano importante que puede producir una infección invasora en niños y adultos. La enfermedad neumocócica invasora (ENI) en los niños puede adoptar la forma de neumonía, bacteriemia o meningitis. En los Estados Unidos, en un esfuerzo por poner fin a la morbilidad causada por este microorganismo, se aprobó, a fines del invierno de 1999-2000, la administración de la vacuna heptavalente de conjugado proteico de *Streptococcus pneumoniae* (PCV7) a los niños. Se recomiendan cuatro dosis a las edades de 2, 4, 6 y 12 meses. Los serotipos incluidos en esta vacuna son los siete que producen principalmente enfermedad neumocócica invasora infantil (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F y 23F).

Al momento de la introducción de esta vacuna en los Estados Unidos se estaban acumulando pruebas que mostraban su eficacia para reducir la incidencia de ENI. En el año 2000 se comunicó un estudio del sistema Kaiser Permanente del norte de California en el cual 36 868 niños pequeños fueron asignados aleatoriamente a recibir PCV7 o vacuna de conjugado CRM₁₉₇ de *Neisseria meningitidis* grupo C a los 2, 4 y 6 meses de edad. Hubo 39 casos de enfermedad invasora por el serotipo de la vacuna de *S. pneumoniae* entre los niños que recibieron vacunación completa y 7 casos entre los niños con vacunación parcial en el grupo control, mientras que hubo sólo 1 caso en el grupo experimental, lo que indicó que la eficacia de PCV7 era de 97.4% (intervalo de confianza del 95%, 82.7%-99%; $p < 0.001$).¹ En 2004, ese grupo de estudio publicó los datos de seguimiento de la población infantil que estaban controlando. En el último año de su observación, no se registraron casos de ENI por el serotipo de la vacuna entre los niños menores de 1 año de edad en

Resumen

Desde que se autorizó el uso de la vacuna antineumocócica conjugada heptavalente (PCV7) en niños en los Estados Unidos, la mayoría de los estudios mostraron que la vacuna es eficaz para prevenir la enfermedad neumocócica invasiva (ENI) en niños. También existen pruebas de que la vacuna redujo las tasas de ENI en adultos a través del efecto de manada y ha reducido las tasas de *Streptococcus pneumoniae* resistente a antibióticos que produce la ENI en los niños. La introducción de la PCV7 en los esquemas de inmunización infantiles de otros países probablemente tendrá efectos similares. Sin embargo, se recomienda una vigilancia continua del genotipo, porque están aumentando ciertos clones sobre los cuales no tiene efecto la vacuna y su aparición como patógenos importantes podría ocurrir con el uso continuo de la vacuna.

Palabras clave: neumococo, vacuna, bacteriemia, neumonía

comparación con las incidencias entre 51.5 y 98.2 casos por cien mil personas-año en los años que precedieron a la introducción de la vacuna.²

En un estudio similar de un hospital pediátrico de asistencia especializada en Pittsburgh, Pennsylvania, Estados Unidos, se observó una disminución importante de la incidencia de enfermedad neumocócica invasora entre los niños de 3 a 36 meses de edad durante los años fiscales 2001 y 2002.³ Nuestro estudio,⁴ en el Louisville Medical Center, Louisville, Kentucky, Estados Unidos, mostró hallazgos similares. Se rastrearon todos los casos de ENI en todos los hospitales que atendían niños, desde 1997 a 2002. Hubo un total de 115 casos. Nuevamente, las tasas de ENI mostraron una disminución importante durante el período de estudio para todas las edades combinadas ($p < 0.001$), en los niños menores de 2 años ($p = 0.002$) y en los niños de 2 a 5 años ($p = 0.002$).

Ahora resumiremos algunos de los estudios más recientes que destacan el progreso efectuado y los problemas potenciales con la PCV7.

Estudios recientes

Kyaw y col.⁵ identificaron 28 336 casos de ENI en ocho áreas de vigilancia en los Estados Unidos. Las tasas de ENI producidas por cepas resistentes a la penicilina y cepas no susceptibles a múltiples antibióticos alcanzaron un pico en 1999 y disminuyeron en 2004 de 6.3 a 2.7 casos por 100 000 (una declinación de 57%; intervalo de confianza [IC] del 95%, 55%-58%) y de 4.1 a 1.7 casos por 100 000 (una declinación de 59%; IC 95%: 58%-60%), respectivamente. Entre los niños menores de 2 años, la ENI producida por cepas resistentes a la penicilina disminuyó de 70.3 a 13.1 casos por 100 000 (una declinación del 81%, IC 95%: 80% a 82%). Entre las personas de 65 años o mayores, la enfermedad producida por cepas resistentes a la penicilina disminuyó de 16.4 a 8.4 casos por 100 000 (una declinación del 49%). Las tasas de ENI resistente a la penicilina producidas por serotipos de la vacuna cayeron un 87%. Se

Recepción: 29/3/2007 Aprobación: 22/11/2007

Primera edición, www.sicisalud.com: 7/4/2008

Enviar correspondencia a: Richard I. Haddy, University of Louisville School of Medicine., 40202, Louisville, EE.UU.

observó un aumento (de 2.0 a 8.3 por 100 000 entre los niños menores de 2 años) en la enfermedad causada por el serotipo 19A, el serotipo no incluido en la vacuna.

En un estudio muy detallado de Beall y col.⁶ se realizó la genotipificación de 1 476 aislamientos de ENI de la vigilancia del *Active Bacterial Core* (que utilizó diversos sitios) (89.8% de niños menores de 5 años y 771 de los aislamientos de mayores de 5 años) en 2001 y 2002. Estos datos fueron comparados con 1 168 aislamientos de ENI (855 de niños menores de 5 años) obtenidos en 1999. En los menores de 5 años aumentó la incidencia de enfermedad neumocócica invasora debida a serotipos distintos de los incluidos en la PCV7 juntamente con el serogrupo 19A ($p < 0.001$). Se produjo una expansión importante de los clones ya establecidos para los serotipos 3 (tipo de secuencia [ST] 180), 7F (ST191), 15BCF (ST199), 19A (ST199), 22F (ST433), 33F (ST662) y 38 (ST393). Sin embargo, en 2001 y 2002 se observaron otros tipos clonales menores dentro de los serotipos 1, 6A, 6B, 7C, 9N, 10A, 12F, 14, 15B-C, 17F, 19A, 20, 22F y 33F que estaban ausentes en 1999 y fueron genotipificados. Estos datos indican que están aumentando algunos clones que no son el blanco de la vacuna PCV7.

En 2004 Kaplan y col.⁷ publicaron una vigilancia prospectiva de nueve años de todas las ENI en niños de varios lugares de los Estados Unidos (de enero de 1994 a diciembre de 2002). Cuando se comparó con el promedio de 1994 a 2000, el número anual de infecciones por ENI en los niños de hasta 24 meses de edad declinó 58% en 2001 y 66% en 2002. Si se consideran sólo los serogrupos de la PCV7, el número de casos en los niños de hasta 24 meses declinó 63% y 77% en 2001 y 2002, respectivamente. Sin embargo, el número de aislamientos de serotipos distintos de la vacuna aumentó 28% en 2001 y 66% en 2002 en los niños de hasta 24 meses. Los aislamientos 15 y 33 del serogrupo distinto de la vacuna tuvieron el máximo aumento. Además, la proporción de aislamientos resistentes a la penicilina aumentó anualmente desde 1994-2000, se mantuvo igual en 2001 en un 45% y declinó hasta 33% en 2002.

En 2006, Steenhoff y col.⁸ publicaron un estudio en el cual comunicaron sobre las características de 188 niños con bacteriemia neumocócica con 89 episodios que se produjeron en el período antes de la aprobación de la vacuna y 99 episodios que tuvieron lugar en el período posterior en el *Children's Hospital* de Filadelfia, Pennsylvania, Estados Unidos. Al comparar los datos de 1999 y 2000 con los datos de 2001 a 2005 observaron que la incidencia de bacteriemia neumocócica disminuyó en 57%. La incidencia de bacteriemia producida por otros patógenos respiratorios (*Neisseria meningitidis*, *Haemophilus influenzae* y *Moraxella catarrhalis*) no se modificó. Mientras que los serotipos de la vacuna provocaron el 85% de los episodios de bacteriemia en 1999-2000, 34% de los episodios de bacteriemia de 2001 a mayo de 2005 fueron producidos por serotipos de la vacuna ($p < 0.01$). El por-

centaje de aislamientos resistentes a la penicilina aumentó del 25% al 39% ($p < 0.05$). El porcentaje de episodios de bacteriemia neumocócica producidos por serotipos relacionados con la vacuna (del mismo serogrupo pero no del mismo serotipo de la PCV7), aumentó del 6% de los episodios en el período previo a la aprobación al 35% de los episodios en el período posterior ($p < 0.01$).

En 2006 Clarke y col.⁹ publicaron un estudio con el fin de determinar si la introducción de la PCV7 en la población de Escocia reduciría la carga de la enfermedad neumocócica en los niños. Se utilizaron todos los aislamientos de *S. pneumoniae* invasor entre 2000 y 2004 en niños menores de 5 años de edad en Escocia. Se caracterizaron 217 neumococos en 22 serogrupos/tipos diferentes. Los más frecuentes en orden decreciente fueron: 14, 19F, 6B, 18C, 9V, 4, 1, 19A y 6A. La cobertura de los serotipos de la PCV7 fue de 76.5% en los menores de 5 años y de 88.9% en los niños de 1 año de edad. Estos autores arribaron a la conclusión de que la introducción de la PCV7 en el esquema de inmunización infantil en Escocia reduciría la incidencia de ENI en los niños.

En 2005 Stephen y col.¹⁰ publicaron un estudio en el cual su grupo evaluó la aparición de *S. pneumoniae* invasor resistente a los macrólidos en Atlanta, Georgia, Estados Unidos, antes y después de la autorización de la PCV7. Estos autores identificaron 6 695 infecciones neumocócicas invasoras separadas desde 1994 a 2002 en Atlanta. El número disponible de estos aislamientos de *S. pneumoniae* para la serotipificación y pruebas de sensibilidad antibiótica fue 5 589. La incidencia de enfermedad neumocócica invasora cayó de 3.2 por 100 000 habitantes (incidencia anual media de 1994 a 1999) a 13.1 por 100 000 en 2002 ($p < 0.0001$). Hubo una disminución de 82% en los menores de 2 años y una disminución de 71% en los niños de 2 a 4 años. Es interesante señalar que las declinaciones también se observaron en adultos de 20 a 29 (54%), 40 a 64 (25%) y 65 años y más (39%) debido al efecto de manada. La resistencia a los macrólidos en la ENI, después de aumentar de 4.5 por 1 000 en 1994 a 9.3 por 1 000 en 1999, cayó hasta 2.9 por 1 000 en el año 2002.

Conclusiones

Existen pruebas convincentes de que la introducción de la PCV7 en la población infantil en los Estados Unidos ha reducido la incidencia de ENI en los niños. Al mismo tiempo, existe un efecto paradójico de reducción de las tasas de ENI en los adultos y reducción de las tasas de *S. pneumoniae* resistente a antibióticos que produce ENI en los niños. Es probable que la introducción de la PCV7 en los esquemas de inmunización infantil de otros países tenga efectos similares. Sin embargo, se justifica una vigilancia genotípica continua, dado que están en aumento ciertos clones que no son el blanco de la PCV7 y su aparición como patógenos importantes podría producirse con la presión continua que ejerce la vacuna.⁶

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2008
www.siic.com

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

Bibliografía

1. Black S, Shinefeld H, Fireman B, et al. Efficacy, safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children. *Pediatr Infect Dis J* 19:187-195, 2000.

2. Black S, Shinefeld H, Baxter R, et al. Post licensure surveillance for pneumococcal invasive disease after use of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in Northern California Kaiser Permanente. *Pediatr Infect Dis J* 23:485-489, 2004.

3. Lin PL, Michaels MG, Janosky J et al. Incidence of invasive pneumococcal disease in children 3 to 36 months of age at a tertiary care pediatric center 2 years after licensure of the pneumococcal conjugate vaccine. *Pediatrics* 111:896-899, 2003.

Importancia del factor de crecimiento del endotelio vascular en la angiogénesis

The role of vascular endothelial growth factor in angiogenesis


Nicola Maruotti, Columnista Experto de SIIC
Chair of Rheumatology, University of Foggia Medical School, Foggia, Italia

Domenico Ribatti, Department of Human Anatomy and Histology, University of Bari Medical School, Bari, Italia

Abstract

Vascular endothelial growth factor (VEGF) is an important angiogenic factor. VEGF family includes VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, VEGF-E and placental growth factor (PlGF) which by different interactions with three tyrosine kinase receptors, including VEGFR-1/Flt-1, VEGFR-2/Flk-1 and VEGFR-3/Flt-4, and two non protein tyrosine kinase receptors, including neuropilin-1 and -2, are responsible for endothelial cells proliferation, migration and expression of chemokines, cytokines and matrix metalloproteinases. VEGF, expressed in response to cytokines, growth factors, hormones, extracellular proteases, and hypoxia, has been detected in different tissues, such as brain, liver, spleen, kidney and skin, where it is produced by several cytotypes, including endothelial cells, fibroblasts, keratinocytes, macrophages, mast cells and tumor cells. VEGF is involved in several physiological and pathological conditions, including embryo development, vasculogenesis and early hematopoiesis, ovulation, wound repair, psoriasis, endometriosis, arteriosclerosis, diabetic retinopathy, neovascular age-related macular degeneration of the eye, chronic inflammatory diseases, and tumors. Since angiogenesis is a key event in tumor growth, invasion and metastasis, VEGF has been proposed as a therapeutic target in several tumor types, such as breast cancer, renal cell cancer, colorectal cancer and non small cells lung cancer. Furthermore, VEGF may be an interesting therapeutic agent in ischemic heart and peripheral diseases.

Key words: angiogenesis, antiangiogenesis, endothelial cell, tumor growth

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

Resumen

El factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) es un factor angiogénico importante. La familia de los VEGF incluye VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, VEGF-E y el factor de crecimiento placentario (PlGF), los cuales, mediante diferentes interacciones con tres receptores de tirosina quinasa, que incluyen VEGFR-1/Flt-1, VEGFR-2/Flk-1 y VEGFR-3/Flt-4 y dos receptores de tirosina quinasa no proteicos, incluidos neuropilina 1 y neuropilina 2, son responsables de la proliferación de células endoteliales, migración y expresión de quimioquinas, citoquinas y metaloproteinasas de la matriz. Se ha detectado VEGF, que se expresa en respuesta a citoquinas, factores de crecimiento, hormonas, proteasas extracelulares e hipoxia, en diferentes tejidos como encéfalo, hígado, bazo, riñón y piel, donde es producido por varios citotipos, que incluyen células endoteliales, fibroblastos, queratinocitos, macrófagos, mastocitos y células tumorales. El VEGF participa en varias condiciones fisiológicas y patológicas, que incluyen desarrollo del embrión, vasculogénesis y hematopoyesis temprana, ovulación, reparación de heridas, psoriasis, endometriosis, aterosclerosis, retinopatía diabética, degeneración macular neovascular del ojo relacionada con la edad, enfermedades inflamatorias crónicas y tumores. Dado que la angiogénesis es un acontecimiento clave en el crecimiento tumoral, invasión y metástasis, se ha propuesto al VEGF como blanco terapéutico de varios tipos tumorales, como cáncer de mama, de células renales, colorrectal y de pulmón de células no pequeñas. Además, el VEGF puede ser un agente terapéutico interesante en las enfermedades cardíacas y periféricas isquémicas.

Palabras clave: angiogénesis, antiangiogénesis, célula endotelial, crecimiento tumoral

Introducción

Muchas condiciones fisiológicas (evolución del embrión, ovulación y reparación de heridas) y patológicas (artritis, retinopatía diabética, tumores) se caracterizan por la neoformación de capilares a partir de los vasos preexistentes. Este proceso, denominado angiogénesis, está controlado por varios factores angiogénicos y antiangiogénicos. Se han identificado alrededor de 30 factores angiogénicos, que incluyen la familia de los factores de crecimiento del endotelio vascular (VEGF), la familia de

factores de crecimiento del fibroblasto (FGF), factor de transformación del crecimiento alfa y beta (TGF α y β), factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), factor de necrosis tumoral alfa (FNT- α), angiogenina, interleuquinas, quimioquinas y angiopoyetinas.^{1,2} Por otra parte, se han descrito varios factores antiangiogénicos, como angioestatina, endostatina y tromboespondina.³⁻⁵ En el proceso de angiogénesis está involucrado un desequilibrio entre estos factores positivos y negativos, con prevalencia de los reguladores positivos o una disminución de la expresión de reguladores negativos.²

Angiogénesis

Se han descrito dos modelos diferentes de angiogénesis en condiciones fisiológicas y patológicas.

El modelo principal es el denominado angiogénesis por arborización, que se caracteriza por distintos pasos que conducen a la formación de vasos nuevos a partir de los

Recepción: 2/5/2007 - Aprobación: 17/12/2007

Primera edición, www.sicisalud.com: 10/4/2008

Enviar correspondencia a: Domenico Ribatti, Department of Human Anatomy and Histology, University of Bari Medical School, I-70124, Bari, Italia
ribatti@anatomia.uniba.it

Patrocinio: Financiado por la Associazione Italiana per la Ricerca sul Cancro (AIRC, National and Regional Funds) Milán, Ministerio de Educación, Universidades e Investigación (Proyecto CARSO n. 72/2; FIRB 2001 and PRIN 2005), Roma, y por la Fondazione Italiana per la Lotta al Neuroblastoma, Génova, Italia.

preexistentes. Algunos factores angiogénicos son responsables de la activación de las células endoteliales y la producción de enzimas proteolíticas, como metaloproteinasas de la matriz (MMP) y activadores del plasminógeno, que permiten la migración de las células endoteliales a través de la degradación de la matriz extracelular. El paso siguiente es la formación de brotes primarios a través de la proliferación y migración de células endoteliales. La formación de luz en los brotes y la síntesis de componentes de la nueva membrana basal es el paso final que conduce a la formación de nuevos vasos sanguíneos. A partir de los brotes primarios pueden surgir sucesivamente nuevas generaciones.⁶

El otro modelo de angiogénesis es el denominado sin arborización o de intususcepción, que se caracteriza por una columna de células intersticiales que divide la luz de un vaso preexistente en dos partes que forman dos vasos.⁷

En los tumores se han observado otros mecanismos angiogénicos, como la formación de vasos en mosaico y el mimetismo vasculogénico, en el cual las células endoteliales y las células tumorales cooperan para formar nuevos vasos.^{8,9}

VEGF y sus receptores

La familia de los VEGF es un grupo de factores angiogénicos importantes, involucrados en el crecimiento y la permeabilidad vascular.¹⁰ La familia de los VEGF incluye VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, VEGF-E y el factor de crecimiento placentario (PIGF).¹¹⁻¹³ Además, el corte y empalme alternativo del ARNm de VEGF-A, a partir de un gen único que comprende ocho exones, genera cinco isoformas de VEGF-A que contienen respectivamente 12, 145, 165, 189 y 206 aminoácidos. También se han descrito numerosas isoformas de VEGF-B y PIGF.¹⁴ Se han detectado miembros de la familia de VEGF en diferentes tejidos, que incluyen encéfalo, hígado, bazo, riñón y piel, donde son producidos por varios tipos celulares, como células endoteliales, fibroblastos, queratinocitos, macrófagos, mastocitos y células tumorales.¹⁵

Los miembros de la familia de VEGF se caracterizan por diferentes interacciones con tres receptores de la tirosina quinasa, que incluyen VEGFR-1/Flt-1, VEGFR-2/Flt-1 y VEGFR-3/Flt-4 y dos receptores no proteicos de tirosina quinasa que incluyen neuropilina 1 y neuropilina 2. Estos receptores median los efectos de la familia de VEGF, como proliferación y migración de células endoteliales, y también inducen la expresión de quimioquinas, citoquinas y metaloproteinasas de la matriz.

La activación de VEGFR-1 por VEGF-A, VEGF-B o PIGF induce la expresión de activador del plasminógeno tipo urocinasa e inhibidor del activador del plasminógeno 1.¹⁶⁻¹⁸ La activación de VEGFR-1 por VEGF-C o VEGF-D conduce a un aumento de la permeabilidad vascular y a proliferación y migración de células endoteliales.¹⁹⁻²¹ VEGFR-2 también es el receptor de VEGF-E, codificado por el virus ORF.¹³ VEGFR-3 es expresado sobre la superficie de las células endoteliales linfáticas, donde participa en la linfangiogénesis a través de la unión a VEGF-C y VEGF-D.²²

La neuropilina 1 y la neuropilina 2 participan en la angiogénesis tumoral y se las ha aislado de tejidos neuronales humanos, células dendríticas, osteoblastos, fibroblastos de médula ósea y adipocitos, en células glomerulares y mesangiales humanas y en células endoteliales de vena umbilical humana cultivadas.^{23,24} La neuropilina 1 se une a VEGF-A 165, PIGF, VEGF-B, VEGF-E, y a VEGF-C y VEGF-D inmaduros, mientras que la neuropilina 2 se une a VEGF-A 145, VEGF-A 165, PIGF, VEGF-C y VEGF-D inmaduro.²⁵⁻²⁸

Citoquinas, factores de crecimiento y hormonas que participan en la regulación del VEGF

La producción de VEGF es regulada por citoquinas y factores de crecimiento, como interleuquina 1 (IL-1), IL-6, FGF-4, PDGF, factor de crecimiento 1 similar a la insulina (IGF-1), TGF β , factor de crecimiento epidérmico, factor de crecimiento de los queratinocitos (KGF), FNT- α e interferón- β que aumentan la producción de VEGF,²⁹⁻³⁸ mientras que IL-10 e IL-13 inhiben la producción de VEGF.³⁹

Algunos estudios experimentales mostraron que el acetato de medroxiprogesterona, el acetato de megestrol y otros progestágenos sintéticos, como noretindrona, norgestrel y noretinodrel, pueden inducir la producción de VEGF en células cultivadas y la testosterona potencia la producción de VEGF en ratas castradas.⁴⁰ En algunos tipos tumorales humanos, las hormonas foliculoestimulante, luteinizante y progesterona participan en el aumento del VEGF.^{41,42}

Proteasas extracelulares que participan en la regulación de VEGF

El VEGF es regulado a través de proteasas extracelulares como MMP, activadores del plasminógeno, plasmina y heparina.⁴³ Las MMP constituyen un grupo grande de enzimas producidas por células endoteliales, fibroblastos, células de músculo liso, macrófagos y otras células inflamatorias. En el proceso angiogénico, las MMP son responsables de la degradación de la membrana basal y la matriz extracelular perivascular. Las MMP-3, MMP-7, MMP-9 y MMP-19 pueden ser responsables de la degradación proteosómica de VEGF-164 y VEGF-168 *in vitro*, mientras que MMP-3 también está involucrada en la escisión proteolítica de VEGF *in vivo*.⁴⁴

El activador del plasminógeno tisular y el activador del plasminógeno tipo urocinasa también participan en la producción de plasmina a través de la degradación proteolítica del plasminógeno.⁴⁵ Algunos estudios *in vitro* demostraron un papel de la plasmina y el activador del plasminógeno tipo urocinasa en la proteólisis de los dominios de VEGF. De hecho, la plasmina es responsable de aumentar la difusibilidad del VEGF en la matriz extracelular mediante la escisión de los dominios de VEGF que fijan heparán sulfato.⁴⁶ Más aun, la plasmina también es responsable de reducir la actividad mitogénica de VEGF-165 a través de la eliminación de su dominio carboxilo terminal.⁴⁷ La degradación proteosómica de VEGF-165, vía heparina, y de VEGF-189, vía activador del plasminógeno tipo urocinasa, genera fragmentos que presentan alta afinidad por VEGFR-2 e inducen proliferación de células endoteliales.^{48,49}

La hipoxia induce aumento de VEGF

El aumento de la expresión de VEGF inducido por hipoxia se basa sobre muchos mecanismos moleculares, que incluyen controles transcripcionales y postranscripcionales del ARNm de VEGF.

El principal factor de control transcripcional del ARNm de VEGF es el factor inducible por hipoxia (HIF). El HIF es un factor de transcripción heterodimérico formado por HIF-1 α (120 kd) y HIF-1 β (91-94 kd) a través de la interacción de sus dominios básicos de hélice-bucle-hélice.⁵⁰⁻⁵²

El HIF-1 α se acumula dentro del núcleo, donde forma un dímero a través de la interacción con HIF-1 β . El dímero, denominado HIF (o HIF-1), promueve la transcripción de VEGF junto con otros factores de transcripción, que incluyen p300, a través de la interacción del elemento de res-

puesta a la hipoxia (HRE) en el promotor del gen de VEGF.⁵³ Además, la hipoxia aumenta la estabilidad del ARNm de VEGF a través de controles postranscripcionales. Bajo condiciones hipóxicas, el ARNm de VEGF es estabilizado por proteínas que interactúan con la región no traducida 3' del ARNm de VEGF, como la proteína de unión del ARNm de HuR.⁵⁴ La región no traducida 5' de ARNm de VEGF también es importante porque se caracteriza por un sitio alternativo de iniciación de la transcripción y un sitio activo de entrada ribosómica interno activo. Sólo la transcripción alternativa de ARNm contiene el sitio de entrada ribosómica interna activa que probablemente participa en la regulación del ARNm en condiciones de hipoxia.^{55,56}

También se ha descrito una expresión inducida por hipoxia para VEGF-C y PlGF, se necesitan más estudios para explicar el mecanismo que regula la producción de VEGF-C y PlGF por la disponibilidad de oxígeno.⁵⁷

VEGF en condiciones fisiológicas

Algunos estudios *in vivo* han mostrado un papel del VEGF en la formación del embrión, la vasculogénesis y la hematopoyesis temprana.⁵⁸⁻⁶⁰ Las concentraciones más bajas de VEGF, como consecuencia de la inactivación de un único alelo de VEGF, se correlacionan con letalidad embrionaria en los ratones, una vascularización defectuosa en varios órganos, anomalías del desarrollo y una cantidad menor de eritrocitos nucleados en los islotes de sangre del saco vitelino. Algunos estudios *in vitro* e *in vivo* mostraron que la expresión de VEGFR-2 participa en la migración y proliferación de progenitores hematopoyéticos/endoteliales.^{61,62} Más aun, el VEGFR-2 también está involucrado en la neurogénesis.^{63,64}

En los tejidos adultos, se observaron concentraciones elevadas de VEGF en los ovarios, durante la formación del cuerpo amarillo; en el útero, durante el crecimiento de los vasos endometriales, en sitios de implantación del embrión y en la fase proliferativa de la cicatrización de heridas.⁶⁵⁻⁶⁷

VEGF y tumores

En los tejidos tumorales, el VEGF es responsable del crecimiento de células endoteliales, la permeabilidad vascular y como factor de supervivencia de las células endoteliales recién formadas.^{10,68} Participa en la extravasación de proteínas plasmáticas y otras macromoléculas circulantes desde los vasos tumorales, lo que conduce a la formación de un gel de fibrina.^{69,70}

Varios estudios señalaron el papel clave del VEGF en la angiogénesis tumoral. Las concentraciones de VEGF son mayores en los pacientes con cáncer que en individuos sanos^{67,71,72} y se han descrito múltiples isoformas de VEGF-A, VEGF-B y PlGF en tumores, aun cuando se detectan más a menudo VEGF-A 121 y VEGF-A 165.⁷³ Las concentraciones elevadas de VEGF tienen una buena correlación con un mal pronóstico en los sarcomas osteoides y de tejidos blandos, en tumores pediátricos y en el carcinoma de mama, riñón, colon, encéfalo, ovario, cuello uterino, tiroides, vejiga, esófago y próstata.¹⁰ En los tumores metastásicos, como el melanoma, se observaron concentraciones elevadas de VEGF⁷⁴ que se correlacionan con la presencia de células inflamatorias que infiltran el tumor, las que ayudan a perpetuar la angiogénesis.⁶⁷ En los tejidos tumorales, el VEGF es producido por células endoteliales de vasos recién formados, por células inflamatorias que infiltran el tumor y por células tumorales.^{67,75,76}

Se observaron receptores de VEGF en los vasos sanguíneos que infiltran el tumor y peritumorales.⁷⁷ Las células

endoteliales de los vasos recién formados que infiltran el tumor tienen una expresión elevada de VEGFR-1 y VEGFR-2.^{75,78} Es probable que VEGFR-3 participe en el crecimiento de vasos linfáticos en la recidiva del melanoma maligno al unirse a VEGF-D.⁷⁹

Se observa hiperexpresión del VEGF a través de la activación de oncogenes, como v-ras, k-ras, v-raf, src, fos y v-yes,⁸⁰ o la inactivación de genes supresores tumorales, como los genes p50 o VHL.⁸¹⁻⁸⁶ El gen VHL inhibe la estabilización postranscripcional del ARNm de VEGF a través de la inhibición de la proteína quinasa C zeta y delta en el carcinoma de células renales⁸⁷ y también participa en la inhibición transcripcional de VEGF mediante la modificación del factor de transcripción SP1.⁸⁵

En los tumores, los VEGF también son estimulados por otros factores, como TGF β , óxido nítrico e hipoxia.^{34,88,89} En los tumores sólidos, la masa en expansión produce una condición hipóxica en las células más alejadas de los vasos sanguíneos, la cual es responsable del aumento de las concentraciones de VEGF a través de HIF-1 y la estabilización postranscripcional del ARNm de VEGF.^{54-56,90,91}

VEGF en otros estados patológicos

El VEGF desempeña un papel patogénico en la angiogénesis asociada a otros varios estados patológicos, como lesiones psoriásicas, endometriosis, placas ateroscleróticas, retinopatía diabética, degeneración macular neovascular del ojo relacionada con la edad, artritis reumatoidea y enfermedad de Crohn.⁹²⁻¹⁰³

VEGF como agente terapéutico y blanco terapéutico

El VEGF puede ser utilizado como agente terapéutico en el corazón y los miembros isquémicos, que se caracterizan por una perfusión tisular insuficiente. Han transcurrido diez años desde que estudios en modelos animales mostraron un papel del VEGF en la reperfusión y la formación de vasos colaterales en los tejidos isquémicos tanto a través de la infusión intraarterial de VEGF, la transferencia de genes arteriales con ADNc que codificaba VEGF^{104,105} como mediante la administración periadventicial de VEGF, distal a la oclusión después de isquemia crónica del miocardio.¹⁰⁶ Más recientemente, algunos estudios en pacientes con enfermedades isquémicas mostraron mejoría clínica e histológica en los tejidos isquémicos cardíacos y periféricos con la infusión intravascular de VEGF^{107,108} y un aumento de la vascularidad en los tejidos con isquemia crónica de los miembros inferiores mediante la entrega de VEGF165 mediada por adenovirus.¹⁰⁹

Dado que la angiogénesis es un acontecimiento clave en crecimiento tumoral, invasión y metástasis, se ha propuesto al VEGF como blanco terapéutico en varios tipos de tumores. Los anticuerpos monoclonales que bloquean el VEGF, mutantes de VEGF negativos dominantes y cadena no codificante de ADNc de VEGF son responsables de la inhibición del crecimiento tumoral en ratones.¹¹⁰⁻¹¹²

Más aun, se logró la inhibición de la angiogénesis y el crecimiento en líneas de células tumorales humanas trasplantadas en ratones desnudos con el bloqueo de VEGFR-2 mediante anticuerpos monoclonales específicos o con el bloqueo de isoformas de VEGF-A mediante VEGF rhuMab (bevacizumab).^{113,114} El bevacizumab actúa a través de un bloqueo de la unión de VEGF-A a VEGFR-1 y VEGFR-2 en distintos tipos de tumores humanos, como cáncer de mama, cáncer de células renales, cáncer colorrectal y cáncer de pulmón de células no pequeñas: sus efectos tera-

péuticos se aprecian principalmente en el cáncer de células renales, cuando se utiliza solo, y en el cáncer colorrectal y el cáncer de pulmón de células no pequeñas cuando se asocia con quimioterapia.¹¹⁵⁻¹¹⁸ El bevacizumab se caracteriza por su relativa falta de toxicidad incluso al asociarlo con agentes quimioterapéuticos.¹¹⁹

Los inhibidores del receptor de tirosina quinasa de molécula pequeña, como SU11248 y AG013676, incluso

cuando presentan efectos terapéuticos interesantes a través de la inhibición de VEGFR, PDGFR, c-kit y Flt-3, no son bien conocidos en relación a su perfil de toxicidad.¹²⁰

Otro enfoque terapéutico se basa en la ingeniería genética, representada por proteínas quiméricas solubles, como VEGFR1/2-trap y VEGFR3-trap, involucradas en el bloqueo de miembros de la familia de VEGF y en evitar que se unan a sus receptores de anclaje a la membrana.^{121,122}

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2008
www.siic.salud.com

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

Bibliografía

- Ribatti D, Vacca A, Dammacco F. The role of the vascular phase in solid tumor growth: a historical review. *Neoplasia* 1:293-302, 1999.
- Hanahan D, Folkman J. Patterns and emerging mechanisms of the angiogenic switch during tumorigenesis. *Cell* 86:353-64, 1996.
- O'Reilly MS, Holmgren L, Shing Y, et al. Angiostatin: a novel angiogenesis inhibitor that mediates the suppression of metastases by a Lewis lung carcinoma. *Cell* 79:315-28, 1994.
- O'Reilly MS, Boehm T, Shing Y, et al. Endostatin: an endogenous inhibitor of angiogenesis and tumor growth. *Cell* 88:277-85, 1997.
- Dameron KM, Volpert OV, Tainsky MA, Bouck N. Control of angiogenesis in fibroblasts by p53 regulation of thrombospondin-1. *Science* 265:1582-4, 1994.
- Risau W. Mechanisms of angiogenesis. *Nature* 386:671-4, 1987.
- Patan S, Munn LL, Jain RK. Intussusceptive microvascular growth in a human colon adenocarcinoma xenograft: a novel mechanism of tumor angiogenesis. *Microvasc Res* 51:260-72, 1996.
- Chang YS, Di Tomaso E, McDonald DM, Jones R, Jain RK, Munn LL. Mosaic blood vessels in tumors: frequency of cancer cells in contact with flowing blood. *Proc Natl Acad Sci USA* 97:14608-13, 2000.
- Maniotis AJ, Folberg R, Hess A, et al. Vascular channel formation by human melanoma cells in vivo and in vitro: vasculogenic mimicry. *Am J Pathol* 155:739-52, 1999.
- Dvorak HF. Vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor: a critical cytokine in tumor angiogenesis and a potential target for diagnosis and therapy. *J Clin Oncol* 21:4368-80, 2002.
- Ferrara N. Vascular endothelial growth factor: basic science and clinical progress. *Endocr Rev* 25:581-611, 2004.
- Hoeben A, Landuyt B, Highley MS, Wildiers, Van Oosterom AT, De Bruijn EA. Vascular endothelial growth factor and angiogenesis. *Pharmacol Rev* 56:549-80, 2004.
- Meyer M, Clauss M, Lepple-Wienhues A, et al. A novel vascular endothelial growth factor encoded by Orf virus, VEGF-E, mediates angiogenesis via signaling through VEGFR-2 (KDR) but not VEGFR-1 (Flt-1) receptor tyrosine kinases. *EMBO J* 18:363-74, 1999.
- Roskoski R. Vascular endothelial growth factor (VEGF) signaling in tumor progression. *Crit Rev Oncol Hematol* 2007.
- Veikkola T, Alitalo K. VEGFs, receptors and angiogenesis. *Semin Cancer Biol* 9:211-20, 1999.
- Waltenberger J, Claesson-Welsh L, Siegbahn A, Shibuya M, Heldin CH. Different signal transduction properties of KDR and Flt-1, two receptors for vascular endothelial growth factor. *J Biol Chem* 269:26988-95, 1994.
- Park JE, Chen HH, Winer J, Houck KA, Ferrara N. Placenta growth factor. Potentiation of vascular endothelial growth factor bioactivity, in vitro and in vivo, and high affinity binding to Flt-1 but not to Flk-1/KDR. *J Biol Chem* 269:2546-54, 1994.
- Olofsson B, Korpelainen E, Pepper MS, et al. Vascular endothelial growth factor B (VEGF-B) binds to VEGF receptor-1 and regulates plasminogen activator activity in endothelial cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 95:11709-14, 1998.
- Gille H, Kowalski J, Li B, et al. Analysis of biological effects and signaling properties of Flt-1 (VEGFR-1) and KDR (VEGFR-2). *J Biol Chem* 276:3222-30, 2001.
- Takahashi T, Yamaguchi S, Chida K, Shibuya M. A single autophosphorylation site on KDR/Flk-1 is essential for VEGF-A-dependent activation of PLC- γ and DNA synthesis in vascular endothelial cells. *EMBO J* 20:2768-78, 2001.
- Bernatchez PN, Soker S, Sirois MG. Vascular endothelial growth factor effect on endothelial cell proliferation, migration, and platelet-activating factor synthesis is Flk-1-dependent. *J Biol Chem* 274:31047-54, 1999.
- Kukk E, Lybroussaki A, Taira S, et al. VEGF-C receptor binding and pattern of expression with VEGFR-3 suggests a role in lymphatic vascular development. *Development* 122:3829-37, 1996.
- Bielenberg DR, Pettaway CA, Takashima S, Klagsbrun M. Neuropilins in neoplasms: expression, regulation, and function. *Exp Cell Res* 312:584-93, 2006.
- Ellis LM. The role of neuropilins in cancer. *Mol Cancer Ther* 5:1099-107, 2006.
- Kärpänen T, Heckman CA, Keskitalo S, et al. Functional interaction of VEGF-C and VEGF-D with neuropilin receptors. *FASEB J* 20:1462-72, 2006.
- Migdal M, Huppertz B, Tessler S, et al. Neuropilin-1 is a placenta growth factor-2 receptor. *J Biol Chem* 273:22272-8, 1998.
- Makinen T, Olofsson B, Kärpänen T, et al. Differential binding of vascular endothelial growth factor B splice and proteolytic isoforms to neuropilin-1. *J Biol Chem* 274:21217-22, 1999.
- Gluzman-Poltorak Z, Cohen T, Herzog Y, Neufeld G. Neuropilin-2 is a receptor for the vascular endothelial growth factor (VEGF) forms VEGF-145 and VEGF-165. *J Biol Chem* 275:18040-5, 2000.
- Li J, Perrella MA, Tsai JC, et al. Induction of vascular endothelial growth factor gene expression by interleukin-1 beta in rat aortic smooth muscle cells. *J Biol Chem* 270:3008-12, 1995.
- Cohen T, Nahari D, Cerem LW, Neufeld G, Levi BZ. Interleukin 6 induces the expression of vascular endothelial growth factor. *J Biol Chem* 271:736-41, 1996.
- Deroanne CF, Hajitou A, Calberg-Bacq CM, Nussgens BV, Lapiere CM. Angiogenesis by fibroblast growth factor 4 is mediated through an autocrine up-regulation of vascular endothelial growth factor expression. *Cancer Res* 57:5590-7, 1997.
- Finkenzeller G, Marme D, Weich HA, Hug H. Platelet-derived growth factor-induced transcription of the vascular endothelial growth factor gene is mediated by protein kinase C. *Cancer Res* 52:4821-3, 1992.
- Goad DL, Rubin J, Wang H, Tashjian AH, Patterson C. Enhanced expression of vascular endothelial growth factor in human SaOS-2 osteoblast-like cells and murine osteoblasts induced by insulin-like growth factor I. *Endocrinology* 137:2262-8, 1996.
- Pertovaara L, Kaipainen A, Mustonen T, et al. Vascular endothelial growth factor is induced in response to transforming growth factor- β in fibroblastic and epithelial cells. *J Biol Chem* 269:6271-4, 1994.
- Ongusaha PP, Kwak JC, Zwible AJ, et al. HB-EGF is a potent inducer of tumor growth and angiogenesis. *Cancer Res* 64:5283-90, 2004.
- Frank S, Hubner G, Breier G, Longaker MT, Greenhalgh DG, Werner S. Regulation of vascular endothelial growth factor expression in cultured keratinocytes-implications for normal and impaired wound healing. *J Biol Chem* 270:12607-13, 1995.
- Ryuto M, Ono M, Izumi H, et al. Induction of vascular endothelial growth factor by tumor necrosis factor α in human glioma cells. Possible roles of SP-1. *J Biol Chem* 271:28220-8, 1996.
- Kawaguchi M, Akagi M, Gray MJ, Liu W, Fan F, Ellis LM. Regulation of vascular endothelial growth factor expression in human gastric cancer cells by interleukin-1 β . *Surgery* 136:686-92, 2004.
- Matsumoto K, Ohi H, Kanmatsuse K. Interleukin 10 and interleukin 13 synergize to inhibit vascular permeability factor release by peripheral blood mononuclear cells from patients with lipoid nephrosis. *Nephron* 77:212-8, 1997.
- Haggstrom S, Lissbrant IF, Bergh A, Damber JE. Testosterone induces vascular endothelial growth factor synthesis in the ventral prostate in castrated rats. *J Urol* 161:1620-5, 1999.
- Wang J, Luo F, Lu JJ, Chen PK, Liu P, Zheng W. VEGF expression and enhanced production by gonadotropins in ovarian epithelial tumors. *Int J Cancer* 97:163-7, 2002.
- Hyder SM, Murthy L, Stancel GM. Progesterone regulation of vascular endothelial growth factor in human breast cancer cells. *Cancer Res* 58:392-5, 1998.
- Pepper MS. Role of the matrix metalloproteinase and plasminogen activator-plasmin systems in angiogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 21:1104-7, 2001.
- Lee S, Jilani SM, Nikolova GV, Carpizo D, Iruela-Arispe ML. Processing of VEGF-A by matrix metalloproteinases regulates bioavailability and vascular patterning in tumors. *J Cell Biol* 169:681-91, 2005.
- Flaumenhaft R, Rifkin DB. The extracellular regulation of growth factor action. *Mol Biol Cell* 3:1057-65, 1992.
- Houck KA, Leung DW, Rowland AM, Winer J, Ferrara N. Dual regulation of vascular endothelial growth factor bioavailability by genetic and proteolytic mechanisms. *J Biol Chem* 267:26031-7, 1992.
- Keyt BA, Berleau LT, Nguyen HV, et al. The carboxyl-terminal domain (111-165) of vascular endothelial growth factor is critical for its mitogenic potency. *J Biol Chem* 271:7788-95, 1996.
- Plouët J, Moro F, Bertagnoli S, et al. Extracellular cleavage of the vascular endothelial growth factor 189-amino acid form by urokinase is required for its mitogenic effect. *J Biol Chem* 272:13390-6, 1997.
- Ashikari-Hada S, Habuchi H, Kariya Y, Kimata K. Heparin regulates vascular endothelial growth factor-165-dependent mitogenic activity, tube formation, and its receptor phosphorylation of human endothelial cells. Comparison of the effects of heparin and modified heparins. *J Biol Chem* 280:31508-15, 2005.
- Hirota K, Semenza GL. Regulation of angiogenesis by hypoxia-inducible factor 1. *Crit Rev Oncol Hematol* 59:15-26, 2006.
- Zhou J, Schmid T, Schnitzer S, Brune B. Tumor hypoxia and cancer progression. *Cancer Lett* 237:10-21, 2006.

Valor de los antipsicóticos atípicos en el tratamiento de sujetos con esquizofrenia y abuso de sustancias

Atypical antipsychotics in the treatment of subjects with schizophrenia and substance abuse disorders




Gabriel Rubio Valladolid, Columnista Experto de SIIC
Profesor de Psiquiatría, Universidad Complutense de Madrid,
Madrid, España

Isabel Martínez Gras, Doctor en Psiquiatría, Hospital Universitario 12 de
Octubre, Madrid, España

Abstract

Substance use disorders (SUDs) are present in more than 50% of subjects diagnosed with schizophrenia. It is considered that substance abuse hastens the onset of schizophrenia, worsens its symptoms, leads to poorer therapeutic compliance and increases hospitalizations in this population. However, there are no controlled studies assessing the effectiveness of antipsychotic drugs in this subgroup of patients. In this paper we review consequences of SUDs in subjects with schizophrenia and factors involved in therapeutic adherence to treatment. Results from two risperidone versus zuclophentixol controlled trials were included. Risperidone and long-acting injectable risperidone were more effective than zuclophentixol-depot in improving substance abuse and symptoms of schizophrenia in subjects with dual diagnosis. Atypical antipsychotics could be the best pharmacological strategy in the treatment of subjects with schizophrenia and substance abuse comorbidity.

Key words: schizophrenia, dopamine, substance abuse, compliance, atypical antipsychotic

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

Resumen

Los trastornos por uso de sustancias (TUS) están presentes en más del 50% de los pacientes diagnosticados de esquizofrenia. Esta comorbilidad se asocia con un peor pronóstico del trastorno esquizofrénico: más recaídas, más reingresos, poca adhesión terapéutica y conductas agresivas. No obstante son muy escasos los estudios realizados para determinar la eficacia de los tratamientos con antipsicóticos en esta población. En el presente artículo se considera el impacto del consumo de sustancias en pacientes con diagnóstico de esquizofrenia y se revisan los factores implicados en mejorar la adhesión terapéutica de estos pacientes y se incluyen los resultados de dos de los estudios controlados en los que se ha utilizado risperidona y zuclophentixol, poniéndose en evidencia la eficacia del primero frente al segundo en mejorar la sintomatología relacionada con el consumo de drogas y en mejorar los síntomas de la esquizofrenia.

Palabras claves: esquizofrenia, dopamina, abuso de sustancias, adhesión terapéutica, antipsicóticos atípicos

Introducción

La esquizofrenia es uno de los trastornos psiquiátricos que presenta mayor comorbilidad con los trastornos por uso de sustancias (TUS). A este tipo de asociación se le suele denominar "patología dual", entendiéndose por tal algo más que la simple coincidencia de dos trastornos. Cuando empleamos este término, se quiere hacer hincapié en una manera distinta de valorar esta asociación. Se pretende entender sus causas, la relevancia de los tratamientos farmacológicos en la resolución o en el agravamiento de dicha asociación y en el tipo de intervenciones psicoterapéuticas más adecuadas.¹

En estos pacientes la droga de preferencia suele ser el alcohol (25%-50%), el cannabis (42%), los estimulantes (18%) y, en menor medida, los opiáceos.²

Prevalencia y repercusiones

Se sabe que la esquizofrenia tiene una alta comorbilidad con el abuso de sustancias. Se considera que entre el 20%-66% de los pacientes diagnosticados de esquizofrenia pre-

sentan TUS. Existen numerosos estudios –tanto comunitarios como realizados en otros ámbitos– sobre la prevalencia de los TUS en sujetos con esquizofrenia. En el estudio ECA (*Epidemiologic Catchment Area*),³ realizado en la población general, la prevalencia para el abuso/dependencia de sustancias en sujetos esquizofrénicos se cifró en un 47%, de modo que la medida de asociación (*odds ratio*) para desarrollar abuso o dependencia de otras sustancias distintas del alcohol fue del 6.2 mientras que para éste último era de 3.3. La tasa de esquizofrenia entre los sujetos con trastorno por consumo de alcohol era del 3.8% y del 6.8% para los que fueron diagnosticados de trastornos por otras sustancias.

Los estudios realizados con muestras de pacientes hospitalizados aportan tasas de prevalencia que oscilan entre 15% y 60%, cifrándose entre 10% y 45% en sujetos tratados en dispositivos ambulatorios.

Estos pacientes suelen tener peor pronóstico, más hospitalizaciones, peor adhesión a los dispositivos de salud mental y a los específicos para tratar sus adicciones. Además tienen 2-4 veces más riesgo para la infección por el virus del sida.⁴ Las drogas suelen agravar el deterioro cognitivo en pacientes con predominio de sintomatología negativa. El consumo crónico de alcohol dificulta las tareas complejas y los estimulantes ocasionan problemas en tareas de concentración, memoria y pensamiento abstracto.

Recepción: 4/2/2008 - Aprobación: 30/7/2008
Primera edición, www.sicisalud.com: 11/8/2008

Enviar correspondencia a: Gabriel Rubio Valladolid, Universidad Complutense de Madrid, 28041, Madrid, España
garuva@inicia.es

Neurobiología común para los trastornos esquizofrénicos y las adicciones

El mecanismo neurobiológico común a la mayor parte de los TUS viene determinado por la acción de estas drogas sobre el circuito dopaminérgico mesocorticolímbico, representado por el área tegmentaria ventral, núcleo acumbens y corteza prefrontal (Figura 1). La capacidad adictiva de estas drogas se relaciona con sus acciones para incrementar la actividad de dicha vía. De este modo, las acciones agudas de las drogas se traducen en un incremento de la actividad dopaminérgica en dicho circuito, mientras que el consumo continuado ocasiona un estado de hipodopaminergia, éste último se relaciona con el deseo por el consumo de la sustancia (*craving*).

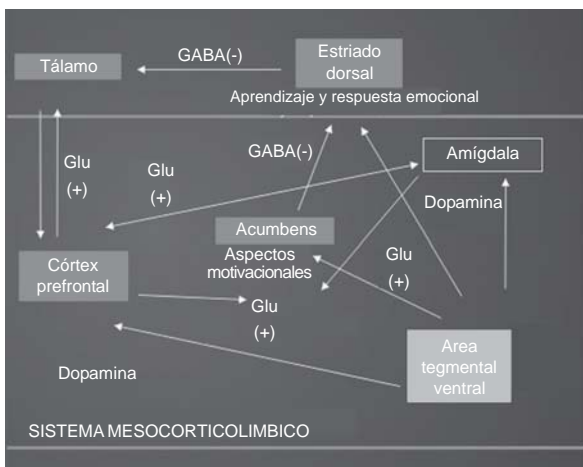


Figura 1.

Aunque son varios los modelos neurobiológicos que han intentado explicar la sintomatología observada en las esquizofrenias, el más estudiado es el modelo dopaminérgico. De forma esquemática, las neuronas de las vías dopaminérgicas tienen dos patrones de encendido, uno basal y otro agudo o fásico. Se plantea la hipótesis de que en la esquizofrenia existe un aumento del tono basal y disminución del agudo en el circuito mesocortical, mientras que en el circuito mesolímbico ambos tonos están aumentados. Esto se traduce en una hipoactividad dopaminérgica mesocortical, responsable de los síntomas negativos, y una hiperactividad de la vía mesolímbica, responsable de los síntomas positivos. De cualquier manera, ambos circuitos son disfuncionantes, lo que ha llevado a algunos autores a la hipótesis de la existencia de un síndrome de déficit de la recompensa. Este se expresaría como anhedonia, que podría ser el sustrato común para los trastornos por consumo de drogas observados en pacientes diagnosticados de esquizofrenia.⁵ Se ha hipotetizado que el efecto biológico primario de las drogas, en estos pacientes, está relacionado con la estimulación del sistema de recompensa, que transitoriamente mejoraría el tono de encendido agudo o brusco de la vía mesocortical. Según diferentes autores, antipsicóticos como la clozapina, que bloquean los receptores 5HT_{2C} y antagonizan débilmente los receptores D₂, tienden a producir un aumento del encendido agudo de las neuronas de la vía mesocortical. Además, sus efectos sobre los receptores alfa₁ y D₂ producen una disminución del encendido agudo en las proyecciones mesolímbicas que están sobreactivadas. Por último, los efectos sobre los receptores alfa₂ provocan una desregulación del encendido basal dopaminérgico de las vías mesencefálicas que conducen a un aumento de la capacidad para detectar señales en las dos ramas del sis-

tema mesocorticolímbico. De alguna manera, fármacos como la clozapina y la risperidona conseguirían un funcionamiento normal de las vías mesocorticolímbicas, disminuyendo la sensación de necesidad de consumir drogas y por lo tanto el consumo de dichas sustancias.

Consecuencias del consumo de drogas sobre el tratamiento

Las drogas de abuso actúan sobre la vía dopaminérgica que engloba el área tegmentaria ventral, el núcleo acumbens y la corteza prefrontal. Sus efectos, a este nivel, ocasionan un aumento de la actividad dopaminérgica. Esto hace que se exacerben los síntomas positivos y que por lo tanto se requieran más dosis de antipsicótico para controlar la clínica. Además, en estudios de seguimiento se ha puesto de manifiesto que el abuso de drogas se asociaba con un mayor riesgo de discinesia tardía. Los mayores requerimientos de medicación y el empeoramiento clínico propician que el paciente abandone el tratamiento, tanto de su esquizofrenia como de su trastorno por consumo de drogas. Los fármacos con mayor afinidad por los receptores D₂, es decir los que presentan una elevada potencia como el haloperidol, producen un intenso bloqueo post-sináptico que se traduce, a corto plazo por un importante deseo de consumir droga (*craving*) aumentado por el estado de hipodopaminergia farmacológica. A mediano plazo, el tratamiento provocará una sensibilización receptoral (*up-regulation*). Esta situación hace que pequeños consumos de droga, en pacientes tratados con antipsicóticos típicos, sean percibidos de forma muy reforzante. Estos cambios farmacodinámicos no son tan marcados con los atípicos, lo que les confiere determinadas ventajas en el tratamiento de estos pacientes.

Las drogas de abuso también pueden tener interacciones con los fármacos utilizados en la esquizofrenia. Las xantinas y el tabaco interfieren en el metabolismo y absorción de algunos antipsicóticos ya que se metabolizan en la misma enzima hepática (isoenzima P450 1A2). El alquitrán de los cigarrillos (hidrocarburos aromáticos polinucleares) disminuye los niveles de haloperidol, flufenazina, olanzapina y clozapina, no así los de risperidona.

Las consecuencias del consumo de drogas en pacientes esquizofrénicos deben ser tenidas en cuenta a la hora de planificar adecuadamente el tratamiento, dado que junto a los problemas para conseguir la adhesión derivados de la propia esquizofrenia, surjan los relacionados con la patología adictiva. Conocer con precisión esta situación en nuestros pacientes posibilitará ser más eficaces en su tratamiento y podrá mejorar el pronóstico de ambas patologías.

Factores implicados en la adhesión terapéutica

Diferentes factores se encuentran implicados en la falta de adhesión de los pacientes esquizofrénicos y en pacientes con TUS⁵ (Tabla 1). Muchos son comunes; no obstante, debe hacerse hincapié en algunos de ellos. Los efectos secundarios de los antipsicóticos pueden verse incrementados por la utilización de sustancias estimulantes, pero también las sustancias de abuso pueden restar eficacia terapéutica a los fármacos, lo que conllevaría una mayor tendencia al abandono del tratamiento. Es muy frecuente tanto en la población con esquizofrenia como en otras patologías, que los sujetos abandonen el tratamiento farmacológico cuando están consumiendo drogas, por considerar que no deben mezclarse ambas sustancias. Además, el estilo de vida poco organizado de algunos suje-

tos con diagnóstico dual favorece la escasa adhesión. La negación de la enfermedad es muy típica tanto del paciente con esquizofrenia como del adicto, lo que llevaría a un abandono del tratamiento farmacológico y a continuar con el consumo de drogas de abuso. Las dificultades cognitivas y motivacionales pueden influir en la capacidad de juicio sobre lo que representan las conductas saludables, así como en la participación en programas orientados a la abstinencia. En estos casos, las recaídas pueden ser valoradas como insalvables y acrecentarse su sensación de baja autoeficacia. Todo ello conllevaría un mayor abandono del programa terapéutico. Aunque el estigma es un elemento común en la esquizofrenia y en las adicciones, en muchos casos el paciente prefiere ser etiquetado de lo segundo, eligiendo ambientes y compañías para el consumo de sustancias, abandonado el tratamiento para su esquizofrenia y para controlar su adicción.

Tabla 1. Factores implicados en la falta de adherencia de sujetos con trastornos por uso de sustancias (TUS) y esquizofrenia.

- Escasa convicción en la eficiencia del tratamiento
- No comprender la necesidad de tomar el tratamiento ni de seguir las recomendaciones del psiquiatra
- Complejidad de la pauta farmacológica prescrita
- Presencia de efectos secundarios desagradables o la anticipación de los mismos
- Síntomas que interfieran con la planificación para tomar el tratamiento (tanto positivos como negativos)
- Deseos de "colocarse" con el tratamiento (especialmente cuando toman benzodiazepinas o anticolinérgicos)
- Incapacidad para esperar los efectos terapéuticos del tratamiento
- Negación de la patología adictiva y de la patología psicótica
- El estigma de considerarse un enfermo mental o un "adicto"
- Renuencia a tomarse el tratamiento cuando han tomado drogas de abuso
- Que el tratamiento farmacológico interfiera o bloquee los efectos euforizantes de la droga de abuso

Acciones para mejorar la adhesión terapéutica

Las acciones dirigidas a la mejora en la adhesión al tratamiento podemos dividir las en tres apartados: estrategias psicoterapéuticas del clínico o del equipo terapéutico sobre el paciente, estrategias basadas en el manejo de contingencias, el refuerzo externo o la implicación de la familia y estrategias farmacológicas para mejorar la adhesión.

En relación con este apartado consideraremos a) aquellas que atenúen o contrarresten los factores implicados en el consumo de drogas por parte de esta población; b) el tratamiento de los trastornos adictivos con los fármacos más contrastados o que en esta población puedan ser de mayor utilidad; c) selección del antipsicótico que favorezca la mayor adhesión terapéutica en estos pacientes.

Respecto de este último punto, la mayor parte de los clínicos consideran que los antipsicóticos atípicos pueden ser la estrategia de elección en pacientes con diagnóstico dual no sólo en sujetos diagnosticados de esquizofrenia, sino para disminuir el ansia de consumir o *craving*. Sus acciones sobre receptores dopaminérgicos y serotoninérgicos hacen de ellos un grupo farmacológico muy interesante, ya que sus acciones pueden ser de utilidad en el control de determinados trastornos o síntomas muy prevalentes en pacientes dependientes de sustancias.

Sin embargo, son escasos los estudios metodológicamente correctos dirigidos a la investigación en este ámbito,⁷ ya que existen limitaciones en cuanto al tamaño de la muestra, la duración del seguimiento, la alta tasa de abandonos, y la carencia de estudios a ciego y aleatorizados.⁸

Además, la dificultad en el cumplimiento terapéutico en pacientes con diagnóstico dual ha conducido a que cada vez con mayor frecuencia se tienda a utilizar formulaciones de neurolépticos de depósito para asegurar un mejor cumplimiento terapéutico y reducir las exacerbaciones y hospitalizaciones en estos pacientes.⁹

A pesar de estas consideraciones, existen pocos estudios controlados que valoren la eficacia del tratamiento farmacológico en este grupo de pacientes. En una reciente revisión del uso de antipsicóticos en el tratamiento de pacientes con esquizofrenia y TUS se hace referencia a los estudios realizados hasta 2006 usando los términos esquizofrenia, TUS y antipsicóticos.⁸

Únicamente tenemos constancia de dos estudios controlados en este tipo de población y en ambos casos con risperidona y zuclopentixol.¹⁰⁻¹²

El primero es un estudio abierto, en el que se comparaba risperidona frente a zuclopentixol de depósito.^{10,11} Durante los primeros seis meses los pacientes eran tratados con cada uno de estos fármacos y después pasaban a ser tratados por el antipsicótico contrario. Se utilizaba un programa de psicoterapia para el manejo del abuso de sustancias (SAMB) de orientación cognitivo conductual consistente en dos módulos de sesiones (entrenamiento básico y entrenamiento en habilidades) y sesiones prácticas. La adhesión al programa SAMB se determinó por el número de sesiones de terapia a las que acudían durante el estudio. Se consideró una adecuada adhesión cuando acudieron a 18 o más sesiones en cada período (75% de las sesiones). El 93% de los pacientes tratados durante los seis primeros meses con risperidona tuvo una adecuada adhesión terapéutica frente al 39% de los sujetos tratados con zuclopentixol.

En el segundo estudio, 115 sujetos fueron asignados aleatoriamente a risperidona de liberación prolongada o a zuclopentixol de depósito durante seis meses. El 92% de los sujetos tratados con el antipsicótico atípico de liberación prolongada fueron clasificados de "buena adhesión" frente al 67% de los tratados con zuclopentixol de depósito.¹²

En ambos estudios, la risperidona y el zuclopentixol fueron igualmente eficaces en la reducción de los síntomas positivos, pero no en los negativos. El porcentaje de respuesta de risperidona se ubica dentro del rango encontrado en otros estudios llevados a cabo con sujetos esquizofrénicos con TUS (57% y 72% a los 6 y 12 meses, *versus* 61%-74%).¹³⁻¹⁶

La mayor eficacia de la risperidona comparada con el zuclopentixol en la reducción de los síntomas negativos podría ser explicada por las diferentes acciones farmacológicas de los dos fármacos.

En contraste con el zuclopentixol, la risperidona muestra un predominio sobre el antagonismo de los receptores 5-HT_{2A}, comparado con los receptores D₂,¹⁷ y puede potenciar la actividad noradrenérgica, vía el metabolito activo 9-hidroxi-risperidona.¹⁸

La hipótesis de que la eficacia de la risperidona en los síntomas negativos es un efecto directo y no secundario a la mejoría de la sintomatología positiva, sintomatología extrapiramidal o a los síntomas depresivos también ha sido contemplada.^{19,20}

En relación con la reducción del uso de sustancias, los resultados de ambos estudios indican que la risperidona contribuye a una mayor reducción del uso de sustancias que el zuclopentixol.

Se ha demostrado que los individuos con esquizofrenia y dependencia de la cocaína tratados con risperidona

presentan menos *craving* y recaídas que los sujetos tratados con antipsicóticos clásicos²¹ así como una reducción en el uso de opiáceos en sujetos con trastornos psicóticos y abuso de opiáceos.²²

Estudios en los cuales se realizó un cambio de tratamiento con antipsicóticos clásicos a antipsicóticos atípicos (clozapina, olanzapina) han confirmado también la mayor eficacia de estos últimos en la reducción del uso de sustancias.^{23,24}

Además se ha especulado que este tipo de antipsicóticos podría constituir la base de la principal estrategia de tratamiento para los síntomas negativos, la disforia y los síntomas extrapiramidales.¹ Existen varias hipótesis no exclusivas que justifican este planteamiento. Se ha señalado que los pacientes con esquizofrenia tienden al uso de sustancias más frecuentemente que la población general en un intento de reducir la disforia,^{25,26} los síntomas positivos y negativos²⁵⁻²⁹ y los déficit cognitivos secundarios a la esquizofrenia y al abuso de drogas,³⁰ o en un intento de incrementar la hipoactividad mesocortical dopaminérgica y aliviar la anhedonia asociada con esta situación.⁵ También es posible que un subgrupo de estos pacientes presentara mayor riesgo debido a la presencia de rasgos de personalidad antisocial o de búsqueda de sensaciones, modulado por los sistemas serotoninérgico y dopaminérgico, respectivamente.³¹ Se ha planteado la hipótesis de que los antipsicóticos atípicos reducen el uso de sustancias más que los neurolépticos clásicos debido a la menor hipersensibilidad para los receptores dopaminérgicos D₂ en el circuito mesolímbico.^{32,33}

La frecuencia de signos y síntomas extrapiramidales fue más alta en el grupo tratado con zuclopentixol que en el tratado con risperidona en ambos estudios.^{11,12} Las diferencias farmacológicas entre los dos antipsicóticos podría explicar su diferente perfil de tolerancia.³⁴

En relación con la adhesión a programas para el manejo de abuso de sustancias, es difícil encontrar estudios controlados en los cuales el efecto del tratamiento farmacológico se haya tenido en cuenta. Hasta ahora los objetivos de estos estudios han sido comprobar que el tratamiento de este perfil de pacientes es posible, así como confirmar que la eficacia de estos tratamientos en pacientes esquizofrénicos con TUS es mayor dentro de los modelos integrados.³⁵⁻³⁸

Se ha señalado que uno de los factores determinantes en la obtención de los objetivos a mediano y largo plazo es que los pacientes encuentren utilidad en el programa de tratamiento y que su situación clínica les permita cumplir y

aceptar el contenido del programa terapéutico. Por ello, un tratamiento farmacológico, como es el tratamiento con risperidona, podría ser más eficaz en conseguir la adhesión con el programa psicoterapéutico que el tratamiento con neurolépticos clásicos por dos razones: a) se reduce alguno de los factores clínicos que podrían predisponer al uso de drogas (síntomas positivos y negativos); b) se reduce la capacidad reforzante de las drogas de abuso. Así pues, los pacientes podrían experimentar un mayor sentimiento de autoeficacia al conseguir objetivos parciales de tratamiento que por otro lado contribuirían a una mayor implicación terapéutica.

Esta misma hipótesis ha sido desarrollada para explicar la participación de pacientes dependientes del alcohol en programas de tratamiento de orientación cognitiva conductual en combinación con naltrexona.¹

Dado que éstos son los dos primeros estudios controlados en una muestra de pacientes con diagnóstico dual, no nos es posible realizar comparaciones con trabajos similares, aunque las diferencias entre los dos fármacos en sujetos esquizofrénicos ya ha sido señalada.^{39,40}

En definitiva, los antipsicóticos atípicos, y más concretamente la risperidona de liberación prolongada, pueden contribuir al mejor cumplimiento terapéutico y a incrementar la adhesión a los programas de patología dual. El hecho de que estos pacientes vayan alcanzado metas parciales, como la reducción del consumo, y que esto sea valorado por el equipo terapéutico, puede generar más autoeficacia y una mayor implicación del paciente en el programa.

Conclusiones

Existen cada más pruebas que apoyan la eficacia de los tratamientos integrados en pacientes con esquizofrenia y TUS. La adhesión terapéutica también puede verse mejorada con un abordaje desde el que se integren las estrategias para tratar la esquizofrenia y los TUS.

Los programas de psicoterapia para estos pacientes deben incluir técnicas motivacionales que permitan ir alcanzando metas parciales y reducir progresivamente el consumo de drogas.

Es muy importante la implicación de las familias en la prevención de recaídas.

Los antipsicóticos atípicos pueden mejorar la adhesión terapéutica a los programas de patología dual por diferentes acciones farmacológicas. No obstante, existe una carencia de estudios controlados que comparen el impacto de los nuevos antipsicóticos entre sí.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2008
www.siic.salud.com

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

Bibliografía

- Rubio G, Casas M. Revisión del tratamiento de la esquizofrenia en individuos con abuso de drogas. *Actas Españolas de Psiquiatría* 29:124-130, 2001.
- Mueser K, Yarnold PR, Levinson DF. Prevalence of substance abuse in schizophrenia: Demographic and clinical correlates. *Schizophr Bull* 16:31-56, 1990.
- Regier DA, Farmer ME, Rae DS. Comorbidity of mental disorders with alcohol and other drug abuse. Results from the Epidemiologic Catchment Area Study. *JAMA* 264:2511-2518, 1990.

- Rubio G. Métodos diagnósticos de trastornos psiquiátricos en poblaciones con abuso de drogas. En: J. Cabrera (Eds). *Patología Dual*. Madrid. Agencia Antidroga. Madrid, pp. 18-31, 1998.
- Green AI, Zimmer SV, Strous RD, Schilkraut JJ. Clozapine for comorbid substance use disorder and schizophrenia: Do patients with schizophrenia have a reward-deficiency syndrome that can be ameliorated by clozapine. *Harv Rev Psychiatry* 6:287-296, 1999.
- Weiss RD. Adherence to pharmacotherapy in

- patients with alcohol and opioid dependence. *Addiction* 99:1382-1392, 2004.
- Ley A, Jeffery DP, McLaren S, Siegfried N. Treatment programmes for people with both severe mental illness and substance misuse (Cochrane Review); in *The Cochrane Library*, Issue 2. Oxford, Update Software, 2002.
 - San L, Arranz B, Martínez-Raga J. Antipsychotic Drug Treatment of schizophrenic patients with substance abuse disorders. *Eur Addict Res* 13:230-43, 2007.

Terapia de biorretroalimentación en la disfunción anorrectal: una solución posible

Biofeedback therapy for outlet dysfunction: eventually the light at the end of the tunnel




Giuseppe Chiarioni, Columnista Experto de SIIC
Assistant Professor, Organization Azienda Ospedaliera and
University of Verona, Verona, Italia

Abstract

Constipation is a commonly reported symptom. Most patients respond to conservative measures. Among non-responders, outlet dysfunction is the most common subtype. It refers to incomplete evacuation of fecal material from the rectum due to paradoxical contraction or failure to relax the pelvic floor muscles when straining, the so-called dyssynergic defecation. It is considered a behavioral disorder, since no related organic disease has been evidenced. Biofeedback treatment has been recommended. Biofeedback involves use of dedicated machinery to teach patients how to relax the pelvic floor muscles and to improve pushing effort when straining to defecate. A number of uncontrolled trials had suggested biofeedback to be beneficial in dyssynergic defecation both in children and in adults. This has not been confirmed by controlled randomized trials in children. In adults, three randomized controlled trials have been recently published giving concordant results. Biofeedback has been consistently shown to be an effective and specific therapy for dyssynergic defecation. Retraining has been shown to be significantly more effective than macrogol, diazepam (skeletal muscle relaxant), and sham relaxation procedures in constipation secondary to dyssynergic defecation. We have gained unequivocal evidence that biofeedback therapy is the treatment of choice for dyssynergic defecation in constipated adults.

Key words: biofeedback, constipation, pelvic floor dyssynergia, obstructed defecation, dyssynergic defecation, randomized controlled trials

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

Introducción

La constipación crónica es un síntoma intestinal comunicado con frecuencia que afecta del 2% al 30% de las personas de los países occidentales y que tiene un impacto relevante sobre los gastos de salud y la calidad de vida.¹ La mayoría de los pacientes responde satisfactoriamente al suplemento de fibras y líquidos o al uso prudente de laxantes.¹ Entre quienes no responden al tratamiento, la constipación resistente parece particularmente frecuente y afecta hasta el 50% de las derivaciones a un centro de atención especializada.²

Resumen

La constipación es un síntoma frecuente. La mayoría de los pacientes responden a medidas conservadoras. Entre los que no responden el subtipo más frecuente es la disfunción anorrectal, que se refiere a la evacuación incompleta de la materia fecal del recto debido a la contracción paradójica o a la falta de relajación de los músculos del piso pelviano durante el esfuerzo, la denominada defecación disinérgica. Se la considera un trastorno del comportamiento, dado que no se ha observado ninguna enfermedad orgánica relacionada. Se ha recomendado el tratamiento de biorretroalimentación, que involucra un procedimiento dedicado a enseñar a los pacientes cómo relajar los músculos del piso pelviano y mejorar los empujes cuando se intenta defecar. Algunos ensayos no controlados habían sugerido que la biorretroalimentación era beneficiosa en la defecación disinérgica tanto en niños como en adultos. Recientemente se publicaron tres ensayos controlados aleatorizados en adultos, que proporcionaron resultados concordantes. Se demostró consistentemente que es un tratamiento eficaz y específico para la defecación disinérgica. Se demostró que el reentrenamiento es mucho más eficaz que el macrogol, el diazepam (relajante del músculo esquelético) y los procedimientos de relajación simulados en la constipación secundaria a defecación disinérgica. Hemos obtenido pruebas inequívocas de que la terapia de biorretroalimentación es el tratamiento de elección en la defecación disinérgica de los adultos constipados.

Palabras clave: biorretroalimentación, constipación, disinergia del piso pelviano, defecación obstruida, ensayos controlados aleatorizados

La constipación de tipo disfunción del tracto de salida se refiere a la dificultad para evacuar el recto, pero puede asociarse con una lentitud secundaria del tránsito intestinal a través del colon.³ La mayoría de los pacientes muestra falta de relajación o contracción paradójica de los músculos del piso pelviano y del ano con la defecación, cuando son evaluados mediante procedimientos cuidadosos.⁴ Esta contracción inapropiada puede asociarse con un esfuerzo de pujo defectuoso y se considera comúnmente una forma de conducta de mala adaptación (es decir, no se puede demostrar ningún defecto neurológico ni anatómico).⁴ Recientemente se la ha definido como defecación disinérgica (DD), según los criterios Roma III; antes era definida como disinergia del piso pelviano, en los criterios Roma II.⁴ Los síntomas más relevantes de la disinergia del piso pelviano son esfuerzos con la defecación y la sensa-

ción de evacuación rectal incompleta con pacientes que pasan una parte importante del día en esfuerzos desalentadores en el baño.¹

Los criterios diagnósticos de la DD incluyen los de la constipación funcional (2 o más entre 6 síntomas presentes como mínimo durante 12 semanas, con inicio hace más de 6 meses: esfuerzos defecatorios, heces en terrones o duras, sensación de evacuación incompleta, sensación de obstrucción/bloqueo anorrectal, maniobras manuales para facilitar la defecación en más del 25% de los movimientos intestinales, menos de 3 defecaciones por semana), sumados a la demostración de por lo menos 2 de 3 de las siguientes anomalías funcionales: deterioro de la evacuación rectal, contracción inapropiada o relajación de menos del 20% de los músculos del piso pelviano con el esfuerzo defecatorio y fuerza propulsiva insuficiente en la defecación determinada mediante técnicas diagnósticas objetivas (manometría, radiología, electromiografía).⁴ Estos pacientes a menudo no responden a las medidas conservadoras y la división quirúrgica del músculo puborrectal ha conducido a escasos beneficios y a incontinencia anal inaceptable.⁵ Por lo tanto, un tratamiento conductual parece ser la elección más lógica en estas personas.

La biorretroalimentación se considera apropiada siempre que se conozcan los mecanismos fisiopatológicos específicos y pueda aprenderse el control de las respuestas con ayuda de la información sistemática acerca de las funciones que habitualmente no son controladas a nivel consciente.⁶ Ya en 1979, Thomas P. Almy y John A. Corson, en un editorial entusiasta acerca de un artículo relevante sobre el tratamiento por biorretroalimentación de la incontinencia fecal, fueron los primeros en entender el tratamiento conductual a la constipación rectal.⁷ Sin embargo, el primer artículo que trató sobre el tema en una pequeña cantidad de sujetos fue publicado recién en 1987 por la dificultad que se observó para que la terapia conductual rompiera la visión médica conservadora orientada al fármaco.⁸

Técnicas de biorretroalimentación

El aumento paradójico de la presión anal y la actividad electromiográfica (EMG) durante el esfuerzo se detectan fácilmente en pacientes con DD. La presión anal puede medirse por medio de catéteres perfundidos, transductores de estado sólido o catéteres con balón.⁹ Ninguna técnica parece superior a las otras y la elección se basa en la experiencia del investigador. La actividad EMG anal puede registrarse mediante sondas intranales o mediante electrodos de EMG perianales con resultados similares. La expulsión defectuosa habitualmente se investiga pidiendo al paciente que defeque en un balón rectal lleno con agua. Los pacientes con DD habitualmente fracasan en esta prueba.⁹ Además, algunos pacientes perciben la urgencia defecatoria con volúmenes mayores que los sujetos normales. La relevancia de esta disfunción sensitiva en realidad está mal definida en contraste con la relevancia del deterioro sensitivo rectal en la incontinencia fecal.¹⁰ Las investigaciones de la morfología anorrectal (radiología, ecografía, resonancia magnética del piso pelviano) pueden tener relevancia diagnóstica, pero no parecen influir en el resultado terapéutico.⁹

Como los pacientes pueden ser entrenados para mejorar diferentes funciones, los protocolos de biorretroalimentación varían entre diferentes centros. Una piedra fundamental de la terapia conductual es explicar la disfunción anorrectal y conversar su relevancia con el paciente, antes de abordar el tratamiento.¹¹ La mayoría de los protocolos incluyen entonces el entrenamiento del paciente en el uso

más efectivo de los músculos abdominales para mejorar el esfuerzo de pujo. También se muestra a los pacientes la manometría anal o los trazados electromiográficos que muestran la función anal, y se les enseña a través de ensayo y error a relajar los músculos del piso pelviano y el ano con el esfuerzo defecatorio.¹¹ Este objetivo se persigue primero con la ayuda visual de los trazados y el estímulo continuo del terapeuta. A continuación, se va retirando gradualmente tanto la ayuda visual como auditiva mientras se mantiene la tarea.¹¹ El número de sesiones terapéuticas no está estandarizado, pero el procedimiento lleva tiempo y requiere un terapeuta dedicado. Otra opción de reentrenamiento es simular la defecación por medio de un balón lleno con aire que se extrae lentamente del recto mientras el paciente se concentra en la sensación evocada e intenta facilitar su pasaje. En una segunda fase, se enseña al paciente a defecar, con el balón mantenido más abajo, más eficazmente y sin ayuda del terapeuta.¹¹ Pocos centros agregan un reentrenamiento sensitivo con balón para reducir la percepción de la urgencia.¹²

Faltan estudios controlados que comparen sistemáticamente diferentes protocolos de biorretroalimentación. Un metanálisis reciente mostró que en los estudios abiertos la tasa media de éxito con la biorretroalimentación de presión era ligeramente superior a la de la biorretroalimentación con EMG (78% versus 70%).¹³ No se observaron diferencias entre distintos registros EMG (anal o perianal). Además, el agregado de retroalimentación con balón no pareció influir en el resultado terapéutico.¹³ Sin embargo, la mayoría de los estudios en los últimos diez años habían privilegiado el uso de la biorretroalimentación con EMG sobre la biorretroalimentación por presión, incluso en ausencia de pruebas científicas.¹³ No existe ningún protocolo estandarizado y la mayoría de los centros utilizarían diferentes asociaciones de entrenamiento con EMG en laboratorio, entrenamiento doméstico con EMG y retroalimentación por balón, dependiendo de la experiencia del investigador.^{11,13}

Eficacia del entrenamiento

Estudios no controlados: la época antigua

En 1987, Bleijenberg y Kujipers fueron los primeros en comunicar la eficacia del tratamiento de biorretroalimentación con EMG combinado con defecación en harina de avena en 10 pacientes afectados por síndrome espástico del piso pelviano, más tarde redefinido como disinergia del piso pelviano. El tratamiento fue un éxito completo en 7 pacientes y tuvo éxito parcial en otros 2, según fue comunicado por los autores.⁸ Después del entusiasmo que trajo este ensayo abierto, se desarrollaron algunos estudios no controlados en los años '90 para investigar la eficacia de la terapia conductual en la constipación resistente al tratamiento. El resultado terapéutico varía mucho entre los centros, con tasas de éxito que van del 18.2% al 100% de los pacientes estudiados, pero una tasa mediana de respuesta de aproximadamente 67%.⁶ No se observó nunca ningún efecto colateral relacionado con la terapia de biorretroalimentación.^{6,11,13} Los principales inconvenientes fueron una considerable varianza en relación con los criterios de inclusión, criterios de resultados, intervalos de seguimiento y protocolos terapéuticos.¹³ Otras limitaciones que se dieron fueron el tamaño pequeño de la muestra (a menudo no más de 30 sujetos estudiados) y la falta de cualquier grupo control.¹³ Sin embargo, la mayoría de los estudios no controlados en adultos comunicaron un resultado favorable en alrededor de dos tercios de los pacientes sin efectos colaterales.^{6,11,13} Las anomalías

morfológicas del piso pelviano, es decir rectocele, intususcepción y descenso anormal del periné, no parecieron influir en los resultados del tratamiento conductual cuando coexistieron con defecación disinérgica.¹⁴

Algunos investigadores no pudieron identificar ninguna variable funcional que pudiera predecir el resultado del tratamiento, pero se sugirió una influencia psicopatológica potencial.¹³ Sin embargo, algunos datos recientes provenientes del grupo de St. Mark arrojaron dudas sobre la eficacia del tratamiento conductual en la DD. Este grupo comunicó que la biorretroalimentación era igualmente eficaz en pacientes constipados con tránsito intestinal lento y aquellos con disfunción anorrectal y que el entrenamiento de biorretroalimentación conducía a la aceleración de la totalidad del tracto intestinal.¹⁵ Para explicar este hallazgo, este grupo había postulado la hipótesis de una influencia favorable de la biorretroalimentación sobre la inervación autónoma del intestino grueso.¹⁶ Además, el grupo de St. Mark recientemente comunicó, en un estudio aleatorizado y controlado con gran cantidad de pacientes con incontinencia fecal, que la biorretroalimentación no era más eficaz que el entrenamiento intestinal y la educación.¹⁷ Estos resultados desafían tanto la eficacia de la terapia conductual como la declaración de que el reentrenamiento constituye una contribución específica al tratamiento de la constipación fuera de la educación o de la psicoterapia y condujeron a que muchos consideraran la biorretroalimentación como poco más que un placebo costoso.

Estudios controlados: la nueva era

En la era de los estudios controlados, se realizaron primero ensayos controlados aleatorizados en la población pediátrica. En 1987, Wald y col. compararon la terapia de biorretroalimentación por presión con vaselina en un grupo de 55 niños encoprétricos, 16 de los cuales mostraban evidencia de DD.¹⁸ Si bien se observó una tendencia hacia mayor mejoría en el grupo con biorretroalimentación, la tasa de éxito no alcanzó significación. En otro estudio controlado, una población de 43 niños con DD establecida fue aleatorizada a recibir terapia de retroalimentación más cuidados convencionales (laxantes) o a tratamiento convencional solamente.¹⁹ Todos los niños tenían impactación fecal y encopresis y se sometieron a una desimpactación rectal inicial antes del tratamiento. El grupo con biorretroalimentación respondió significativamente mejor que el grupo con tratamiento convencional, y alrededor del 50% de los pacientes mostraron una resolución exitosa de los síntomas al año de seguimiento, en comparación con el 16% solamente en el grupo con cuidados convencionales.¹⁹ El beneficio clínico corrió paralelo a la normalización de la dinámica de la defecación.

Se comunicaron beneficios similares en otro estudio controlado reciente con población pediátrica, pero el seguimiento fue demasiado breve (3 meses) como para extraer ninguna conclusión firme.²⁰ Sin embargo, el estudio controlado y aleatorizado más grande sobre la constipación pediátrica, que incluyó 192 pacientes para evaluar laxantes más terapia de biorretroalimentación con EMG versus laxantes solamente, no pudo mostrar ningún beneficio con el reentrenamiento.²¹ No todos los sujetos tenían DD, pero se comunicó un fracaso similar en un estudio controlado que consideró una muestra más pequeña de niños que tenían tanto DD como encopresis.²²

Antes de 2005 se publicaron cuatro estudios controlados con población adulta. Dos de ellos compararon diferentes técnicas de biorretroalimentación y otros dos com-

pararon biorretroalimentación por EMG con defecación simulada.²³ El único que proporcionó un tamaño de muestra suficientemente grande como para extraer potencialmente conclusiones fue el realizado por el grupo de St. Mark en 1995, que comparó la biorretroalimentación con la defecación simulada.²⁴ Estos autores estudiaron una serie de 60 adultos con constipación funcional que no respondieron a medidas conservadoras y los aleatorizaron a biorretroalimentación con EMG y balón rectal o a un entrenamiento de coordinación muscular abdominopelviano y retroalimentación con balón sin instrumentación como para ayudar a los pacientes a aprender a relajar el piso pelviano. Después de dos sesiones insatisfactorias, se consideró arbitrariamente que los pacientes eran incapaces de responder y se los pasó a tratamiento alternativo. Esto fue un sesgo importante del estudio, ya que no se puede manejar una alteración funcional compleja como la DD con un protocolo tan breve. Alrededor del 50% de los pacientes evaluaron sus síntomas como significativamente mejorados en ambos grupos al final del tratamiento.²⁴ El resultado no se correlacionó con el tiempo de tránsito colónico, la presencia de DD, u otras variables funcionales y clínicas que desafiaran cualquier afirmación sobre la acción específica de la biorretroalimentación en la disfunción anorrectal.

Para evaluar este problema crítico, junto con el profesor Whitehead, de *University of North Carolina at Chapel Hill*, EE.UU., decidimos llevar a cabo un estudio abierto con 52 pacientes, con constipación de tránsito lento grave que no respondía al tratamiento, definida por estudio tardío de marcadores.³ Treinta y cuatro de ellos mostraron pruebas de disinergia del piso pelviano (tanto incapacidad para relajar los músculos del piso pelviano con el esfuerzo como fracaso de la prueba de expulsión con balón rectal),⁵ de defecación alterada (fracaso de la prueba de expulsión con balón rectal),¹² de tránsito lento solamente. Todos los pacientes constipados recibieron 5 sesiones semanales de un protocolo complejo de biorretroalimentación que comprendió tres pasos. Primero, se les enseñó a los pacientes a realizar esfuerzos más eficaces coordinando la contracción de los músculos de la pared abdominal con su respiración para mejorar los esfuerzos de pujo. Segundo, se les enseñó a relajar los músculos del piso pelviano y el ano con el esfuerzo utilizando una sonda electromiográfica conectada a un dispositivo portátil para mostrar los registros del EMG. Por último, practicaron la defecación con un balón lleno de aire para aprender las sensaciones asociadas con una defecación exitosa. Todas las sesiones fueron realizadas en forma individual. Se evaluaron los parámetros anorrectales funcionales y clínicos tanto antes como después de la terapia conductual. Después de los 6 meses, el 71% de los pacientes con disinergia del piso pelviano y tránsito lento comunicó satisfacción en comparación con el 8% en el grupo que sólo tenía tránsito lento, y el 76% comparado con el 8% comunicó 3 o más movimientos intestinales por semana.

Los resultados fueron muy significativos y se mantuvieron bien en el seguimiento a los 2 años. Además, el 50% de los pacientes en el grupo con defecación alterada comunicó satisfacción después del tratamiento. No se informaron efectos colaterales. La satisfacción se correlacionó con una mejor evacuación rectal, como lo demostraron la prueba exitosa de expulsión con balón y las reducciones en la disinergia. También se observó un aumento importante de la presión rectal de los esfuerzos defecatorios. Es interesante señalar que se observó también una disminución importante del umbral de percepción de la urgencia,

aunque no se había previsto un reentrenamiento sensitivo específico. El éxito del tratamiento fue predicho por la disinerxia del piso pelviano, la constipación más leve y el dolor abdominal menos frecuente en el inicio.³

Este estudio nos llevó a concluir que la terapia de biorretroalimentación es un tratamiento eficaz para la DD que no responde a las medidas conservadoras. Además, los beneficios de la biorretroalimentación son específicos de la defecación disinérgica y el reentrenamiento sólo funciona en los pacientes que han aprendido a relajar los músculos del piso pelviano y el ano con los esfuerzos defecatorios. La demora asociada al tránsito lento del colon no debe impedir el acceso de los pacientes a la terapia conductual, ya que puede ser secundaria a una defecación disinérgica. Sin embargo, la terapia de biorretroalimentación generalmente es considerada costosa, exigente desde el punto de vista profesional y prolongada, mientras que los tratamientos farmacológicos (laxantes, relajantes musculares) son considerados más económicos y fácilmente disponibles. Por lo tanto, se necesitaban estudios controlados y aleatorizados que evaluaran diferentes resultados terapéuticos. Esta necesidad fue reforzada por una declaración reciente de la *American College of Gastroenterology Chronic Constipation Task* de que los laxantes osmóticos eran eficaces para mejorar la frecuencia y la consistencia de las deposiciones en todos los pacientes con constipación crónica.²⁵

Recientemente, tres estudios controlados y aleatorizados provenientes de distintos centros proporcionaron respuestas satisfactorias a nuestras preguntas.²⁶⁻²⁸ Nosotros realizamos el primero de ellos, que comparó cinco sesiones semanales del protocolo de biorretroalimentación mencionado antes con un laxante osmótico prescrito con frecuencia (polietilenglicol [PEG] en dosificación incremental (14.6-29.2 g/día) más cinco sesiones de asesoramiento semanal en 109 pacientes con constipación con tránsito normal secundaria a DD, aleatorizados a un grupo de biorretroalimentación (54 pacientes) y un grupo con laxantes (55 pacientes).²⁶ Los intervalos de seguimiento se extendieron hasta 12 meses en el grupo con PEG y hasta 24 meses en el grupo con terapia conductual. Se evaluó la satisfacción con el tratamiento, los síntomas de constipación y la fisiología del piso pelviano antes del tratamiento, cada 6 meses en el primer año y a los 24 meses más tarde. A los 6 meses se comunicó una mejoría importante en el 80% de los pacientes en el grupo con terapia conductual, en comparación con sólo 20% en el grupo con PEG.²⁶ Cuatro pacientes en el grupo con PEG comunicaron efectos adversos leves (dolor abdominal, diarrea) que remitieron espontáneamente al disminuir la dosificación, mientras que ningún paciente en el grupo con reentrenamiento comunicó algún efecto colateral. Los beneficios de la biorretroalimentación se mantuvieron bien durante todo el intervalo de seguimiento. Los beneficios clínicos se correlacionaron bien con la evidencia instrumental de regresión de la disinerxia del piso pelviano. La única variable clínica que predijo el resultado terapéutico fue la facilitación digital de la defecación, que predijo fracaso, mientras que la fisiología anorrectal no pudo predecir el resultado.

Es interesante señalar la presunción de que los laxantes distintos del PEG disminuían significativamente en el grupo con reentrenamiento comparados con el grupo con PEG a los 6 a 12 meses de seguimiento, mientras que la frecuencia intestinal aumentó en forma igualmente significativa en ambos grupos en comparación con el inicio.²⁶

En un segundo estudio aleatorizado y controlado Rao y col. compararon el tratamiento de biorretroalimentación

con la biorretroalimentación simulada (terapia de relajación) y con los cuidados estándar (dieta, ejercicio y laxantes) en 77 individuos constipados con DD.²⁷ Una mayor proporción de sujetos que recibieron biorretroalimentación (86%) comunicó una mejoría mayor del 20% en la satisfacción global en una escala analógica visual, en comparación con individuos que recibieron biorretroalimentación simulada, pero no cuando se compararon con los cuidados estándar. También se comunicó la mejoría en los patrones de defecación disinérgicos y la frecuencia de movimientos intestinales en los individuos tratados con biorretroalimentación comparados con los tratamientos alternativos.²⁷

En un tercer ensayo aleatorizado y controlado, Heymen y col. aleatorizaron 84 sujetos constipados afectados por DD a recibir biorretroalimentación (30 pacientes), diazepam (30 pacientes) o placebo (24 pacientes).²⁸ El diazepam se eligió por su acción relajante muscular bien conocida. Todos los sujetos fueron entrenados para hacer ejercicios de los músculos del piso pelviano con el fin de corregir la DD, pero sólo el grupo con biorretroalimentación fue tratado con biorretroalimentación por EMG. El análisis por intención de tratar mostró que la biorretroalimentación era superior tanto al diazepam como al placebo (70% versus 23% y 38%, respectivamente exitosa). El reentrenamiento de los pacientes también mostró un aumento de la frecuencia de movimientos intestinales y mejor dinámica defecatoria cuando se comparó tanto con el diazepam como con el placebo.²⁸ Este estudio destaca la relevancia de la metodología dedicada a proporcionar un reentrenamiento suficiente en la DD.

Limitaciones de la terapia de biorretroalimentación: nadie es perfecto

Algunos ensayos controlados comunicaron malos resultados en la constipación grave tratada mediante terapia de biorretroalimentación. Sin embargo, esto se limitó principalmente a la población pediátrica.²³ La terapia de biorretroalimentación requiere un procesamiento cognitivo complejo más una atención prolongada de los procedimientos sofisticados de aprendizaje que pueden estar más allá de las capacidades de muchos niños pequeños. Además, algunos ensayos pediátricos a menudo incluyeron individuos sin DD. En la actualidad sabemos que los individuos constipados que tienen otra etiología responden poco al reentrenamiento.¹³ Además, la relación terapeuta-paciente y particularmente las habilidades y el entrenamiento del terapeuta parecen influir en el resultado del tratamiento.¹³ La terapia conductual eficaz requiere un terapeuta sumamente entrenado y motivado y en realidad nos estamos enfrentando a una escasez de programas de enseñanza por el bajo reembolso para el reentrenamiento. Finalmente, una terapia individual parece un requisito importante que aumenta la carga económica del reentrenamiento.^{11,23}

Conclusiones

Los pacientes constipados afectados por defecación disinérgica a menudo se encuentran entre los que no responden a las medidas conservadoras (modificaciones del estilo de vida, suplementos de fibras y líquidos, y laxantes). Son pacientes que a menudo gastan una parte importante del día en un esfuerzo vano por lograr movimientos intestinales satisfactorios. Su calidad de vida se ve deteriorada y la carga económica de la enfermedad (días de trabajo perdido, medicaciones, consultas, procedimientos) es probable que no sea despreciable. Las investigaciones

apropiadas confirman un diagnóstico preciso de DD y deben realizarse en pacientes gravemente constipados. La terapia de la DD había sido frustrante tanto para los pacientes como para los médicos durante muchos años. Sin embargo, parece que hemos llegado al final del dilema terapéutico. Algunos ensayos controlados y aleatorizados publicados recientemente muestran de forma inequívoca que la DD puede ser tratada eficazmente mediante la terapia de biorretroalimentación. Este tratamiento está libre de efectos colaterales, es más eficaz que los laxantes y es

capaz de mejorar tanto los síntomas como la función intestinal en la mayoría de los pacientes. Si bien el reentrenamiento es una forma costosa de terapia, por el tiempo y las habilidades necesarias para realizarlo, la biorretroalimentación produce beneficios clínicos y funcionales duraderos y prolongados en la constipación secundaria a un trastorno anorrectal que no responde al tratamiento. Por lo tanto, la terapia de biorretroalimentación debe ser considerada en la actualidad como el tratamiento de elección de la defecación disinérgica.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2008
www.siic.com

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

Bibliografía

1. Lembo A, Camilleri M. Chronic constipation. *N Engl J Med* 349:1360-1368, 2003.
2. Surrenti E, Rath DM, Pemberton JH, Camilleri M. Audit of constipation in a tertiary referral gastroenterology practice. *Am J Gastroenterol* 90:1471-1475, 1995.
3. Chiarioni G, Salandini L, Whitehead WE. Biofeedback benefits only patients with outlet dysfunction, not patients with isolated slow transit constipation. *Gastroenterology* 129:86-97, 2005.
4. Bharucha AE, Wald A, Enck P, Rao SS. Functional anorectal disorders. *Gastroenterology* 130:1510-1518, 2006.
5. Kamm MA, Hawley PR, Lennard-Jones JE. Lateral division of the puborectalis muscle in the management of severe constipation. *Br J Surg* 75:661-663, 1988.
6. Enck P. Biofeedback training in disordered defecation. A critical review. *Dig Dis Sci* 38:1953-60, 1993.
7. Almy PA, Corson JA. Biofeedback—the light at the end of the tunnel. *Gastroenterology* 76:874-876, 1979.
8. Bleijenberg G, Kuijpers HC. Treatment of the spastic pelvic floor syndrome with biofeedback. *Dis Colon Rectum* 30:108-111, 1987.
9. Scarlett YV. Anorectal manometry and biofeedback. In: Drossman DA, Shaheen NJ, and Grimm IS, eds. *Handbook of Gastroenterologic Procedures*. 4th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins, pp. 341-348, 2005.
10. Chiarioni G, Bassotti G, Stanganini S, Vantini I, Whitehead WE. Sensory retraining is key to biofeedback therapy for formed stool fecal incontinence. *Am J Gastroenterol* 97:109-117, 2002.
11. Bassotti G, Chistolini F, Sietchiping-Nzepa F, de Roberto G, Morelli A, Chiarioni G. Biofeedback for pelvic floor dysfunction in constipation. *BMJ* 328:393-396, 2004.
12. Rao SC, Wecher KD, Pelsang RE. Effects of biofeedback therapy on anorectal function in obstructive defecation. *Dig Dis Sci* 42:2197-2205, 1997.
13. Heymen S, Jones KR, Scarlett Y, Whitehead WE. Biofeedback treatment of constipation: a critical review. *Dis Colon Rectum* 46:1208-1217, 2003.
14. Lau CW, Heymen S, Alabaz O, Iroaltum AJN, Wexner SD. Prognostic significance of rectocele, intussusception, and abnormal perineal descent in biofeedback treatment for constipated patients with paradoxical puborectalis contraction. *Dis Colon Rectum* 43:478-482, 2000.
15. Chiotakakou-Faliakou E, Kamm MA, Roy AJ, Storrie JB, Turner IC. Biofeedback provides long-term benefit for patients with intractable slow and normal transit constipation. *Gut* 42:517-521, 1998.
16. Emmanuel AV, Kamm MA. Response to a behavioral treatment, biofeedback, in constipated patients is associated with improved gut transit and autonomic innervation. *Gut* 49:214-219, 2001.
17. Norton C, Chelvanayagam S, Wilson-Barnett J, Redfern S, Kamm MA. Randomized controlled trial of biofeedback for fecal incontinence. *Gastroenterology* 125:1320-1329, 2003.
18. Wald A, Chandra R, Gabel S, Chiponis D. Evaluation of biofeedback in childhood encopresis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 6:554-558, 1987.
19. Loening-Baucke V. Modulation of abnormal defecation dynamics by biofeedback treatment in chronically constipated children with encopresis. *J Pediatr* 116:214-222, 1990.
20. Sunic-Omejc M, Mihanovic M, Bilic A, et al. Efficiency of biofeedback therapy for chronic constipation in children. *Coll Antropol* 26(Suppl.):93-1019, 2002.
21. Van der Plas RN, Benning MA, Buller HA, et al. Biofeedback training in treatment of childhood constipation: a randomised controlled study. *Lancet* 348:776-780, 1996.
22. Nolan T, Catto-Smith T, Coffey C, Wells J. Randomised controlled trial of biofeedback training in persistent encopresis with anismus. *Arch Dis Child* 79:131-135, 1998.
23. Chiarioni G, Heymen S, Whitehead WE. Biofeedback therapy for dyssynergic defecation. *World J Gastroenterol* 28:7069-7074, 2006.
24. Koutsomanis D, Lennard-Jones JE, Roy AJ, Kamm MA. Controlled randomised trial of visual biofeedback versus muscle training without a visual display for intractable constipation. *Gut* 37:95-99, 1995.
25. Brandt LJ, Prather CM, Quigley EM, Schiller LR, Schoenfeld P, Talley NJ. Systematic review on the management of chronic constipation in North America. *Am J Gastroenterol* 100(Suppl.1):S5-S21, 2005.
26. Chiarioni G, Pezza V, Whitehead WE, Morelli A, Bassotti G. Biofeedback is superior to laxatives for normal transit constipation due to pelvic floor dyssynergia. *Gastroenterology* 130:657-664, 2006.
27. Rao SS, Seaton K, Miller M, et al. Randomized controlled trial of biofeedback, sham biofeedback, and standard therapy for dyssynergic defecation. *Clin Gastroenterol Hepatol* 5:331-338, 2007.
28. Heymen S, Scarlett Y, Jones K, Ringel Y, Drossman D, Whitehead WE. Randomized controlled trial shows biofeedback to be superior to alternative treatments for patients with pelvic floor dyssynergia-type constipation. *Dis Colon Rectum* 50:1-14, 2007.

Localización del ganglio centinela "natural" en el carcinoma de laringe e hipofaringe

Localization of «natural» sentinel node in laryngeal and hypopharyngeal cancer



Leonardo Resta, Columnista Experto de SIIC
Professor in Pathological Anatomy, Faculty of Medicine; General Manager of Electron Microscopy Institute c/o Department of Pathological Anatomy, University of Bari, Bari, Italia
Vincenzo Di Nicola, University of Bari, Bari, Italia
Maria Luisa Fiorella, University of Bari, Bari, Italia

Roberta Rossi, Biologist, University of Bari, Bari, Italia

Andrea Marzullo, Medical Doctor specialized in Pathological Anatomy, University of Bari, Bari, Italia

Anna Altavilla, Medical Doctor, Resident in Pathological Anatomy, University of Bari, Bari, Italia

Isabel Martínez Gras, Doctor en Psiquiatría, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España

Abstract

Sentinel lymph node technique locates that node which primarily drains anatomic neoplastic territory. Lately, this procedure has been applied to patients with head and neck squamous cell carcinoma. Our twenty-year experience in functional neck dissections for larynx and hypo pharynx cancer let us to assert that there exists a natural sentinel lymph node in these organs. In our study, we examined a series of 170 patients with metastasized functional neck dissections using a surgical procedure according to classic topographic anatomy. In the cases with single nodal metastasis, Küttner, Supraomohyoid, Pre-laryngeal nodes were involved with a high percentage (46%, 38%, 6% respectively) representing an "in vivo" evidence of sentinel lymph node. In cases with more than three nodal metastases, Küttner and supraomohyoid were always primarily interested. Instead, for the metastases detected in other nodes, it might be supposed the occurrence of an unsteady lymphatic drainage of the superior laryngeal peduncle or a pathological change of the lymphatic flow. Therefore, the simple intraoperative histopathological examination of these nodes would allow surgeons to control locoregional diffusion of neoplasia and to reduce total neck dissection. This acting is not predictable using the division of cervical nodes by levels currently used.

Key words: head and neck cancer, nodal metastasis, sentinel node



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

Resumen

La técnica del ganglio linfático centinela localiza el ganglio que drena primariamente el territorio neoplásico anatómico. Más tarde, este procedimiento ha sido aplicado a pacientes con carcinoma epidermoide (CE) de cabeza y cuello. Nuestra experiencia de veinte años con las disecciones cervicales funcionales en el cáncer de laringe e hipofaringe nos permite asegurar que existe un ganglio linfático centinela natural en estos órganos. En nuestro estudio, examinamos una serie de 170 pacientes con disecciones funcionales del cuello con metástasis mediante el uso de un procedimiento quirúrgico de acuerdo con la anatomía topográfica clásica. En los casos con metástasis ganglionares únicas, resultaban afectados en alto porcentaje los ganglios de Küttner, supraomohioideo y prelaríngeo (46%, 38% y 6%, respectivamente), lo que representa una prueba *in vivo* de ganglio linfático centinela. En los casos con más de tres metástasis ganglionares, los ganglios de Küttner y supraomohioideo siempre estaban afectados primariamente. En cambio, en las metástasis detectadas en otros ganglios, podría suponerse la aparición de un drenaje linfático inconstante del pedúnculo laríngeo superior o un cambio patológico del flujo linfático. Por lo tanto, el examen histopatológico intraoperatorio simple de estos ganglios permitiría a los cirujanos controlar la difusión locorregional de la neoplasia y reducir la disección cervical total. Esta acción no es predecible cuando se emplea la división de los ganglios cervicales por niveles que se utiliza actualmente.

Palabras clave: cáncer de cabeza y cuello, metástasis ganglionar, ganglio centinela

Introducción

El carcinoma epidermoide (CE) de laringe e hipofaringe metastatiza principalmente en los ganglios linfáticos locales, mientras que las metástasis a distancia son raras y tardías. El tratamiento local del CE mostró que un enfoque conservador podría ser un tratamiento suficiente en la mayoría de los casos. El tratamiento quirúrgico no ha alcanzado adelantos sustanciales, dado que existe cierta incertidumbre acerca de las formas de propagación linfática del cáncer de laringe. A menudo existe desacuerdo entre los estudios experimentales y la práctica clínica porque al inicio de la neoplasia, el tratamiento y las enfermedades

preexistentes pueden influir en el drenaje linfático. Por otra parte, dado que la cirugía a menudo produce mucha desfiguración, se recomendaría el uso de procedimientos radicales, pero con un drenaje estético y funcional mínimo, de modo que es muy importante encontrar un método apropiado para el tratamiento del cuello.

La técnica del ganglio linfático centinela descrita por primera vez por Morton¹ es un enfoque quirúrgico nuevo, que permite, mediante un mapeo funcional del sistema linfático, identificar ese ganglio linfático o aquellos otros que drenan primariamente el territorio anatómico afectado por la neoplasia. Este ganglio linfático es detectado en cada paciente que se va a someter a un procedimiento quirúrgico, mediante la inyección peritumoral previa de un medio de contraste radiactivo. Este procedimiento, utilizado antes exclusivamente para el cáncer de mama y el melanoma cutáneo, ha sido aplicado a pacientes con CE

Recepción: 3/3/2007 - Aprobación: 5/11/2007

Primera edición, www.sicisalud.com: 11/2/2008

Enviar correspondencia a: Leonardo Resta, Department of Pathological Anatomy, University of Bari, Policlinico, 70124, Bari, Italia
lresta@anatopat.uniba.it

de cabeza y cuello, dado que podría reducir el tiempo, el costo y la morbilidad del tratamiento de los ganglios regionales.²

Nuestra experiencia con el cáncer de laringe e hipofaringe nos permite asegurar que el ganglio centinela ya existe "por naturaleza" en este tipo de cáncer y podría estar representado por los ganglios linfáticos de Küttner, supraomohioideo y prelaríngeo, dado que su drenaje linfático tiene una predisposición anatómica primaria a estos ganglios que pueden ser detectados sin realizar una linfogammagrafía. Los siguientes son los resultados de una experiencia de veinte años en las disecciones cervicales funcionales con el aislamiento de cadenas obtenidas mediante un procedimiento quirúrgico de acuerdo con la anatomía topográfica clásica de las cadenas cervicales propuesta por Pinel³ en 1980.

En este artículo comunicamos nuestra experiencia en relación con una serie retrospectiva grande de pacientes sometidos a disecciones cervicales funcionales en los cuales la identificación de un sitio ganglionar de metástasis nos permitió evaluar el papel de cada cadena ganglionar en el drenaje linfático del cáncer de laringe e hipofaringe.

Materiales y métodos

Consideramos 1 500 pacientes derivados para realizar una laringectomía subtotal o total con disección cervical radical o funcional como tratamiento de un CE de cabeza y cuello desde 1981 a 2001 en el departamento de otorrinolaringología de la Universidad de Bari. De este grupo excluimos los pacientes pN0 y aquellos que se sometieron a disecciones cervicales radicales porque en estos pacientes no fue posible el estudio de la anatomía topográfica.

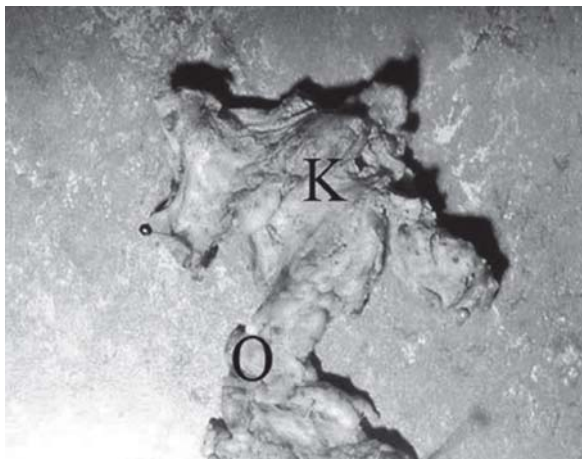


Figura 1. Pieza quirúrgica de disección ganglionar lateral (K: ganglio linfático de Küttner; O: omohioideo).

Por lo tanto, consideramos elegibles 170 pacientes. Entre éstos, siete recibieron cordectomía; seis, hemilaringectomía; 34, laringectomía supraglótica; 91, laringectomía total; 32, laringectomía total con hemitiroidectomía. Ciento once pacientes se sometieron a disecciones cervicales unilaterales, 55 bilaterales y 4 prelaríngeas. La población de pacientes, que incluyó 164 hombres y 6 mujeres, tenía una edad media de 66 años (rango 40-75). Las muestras fueron colocadas en un soporte de corcho de acuerdo con los reparos quirúrgicos (Figura 1). La identificación de cada grupo de ganglios linfáticos se realizó de acuerdo con el esquema descrito por Pinel.³ Además de los ganglios linfáticos submandibulares, otras cadenas linfáticas cervicales están dispuestas en un triángulo de acuerdo con el esquema de Rouvière⁴ (Figura 2), cuyos lados consisten

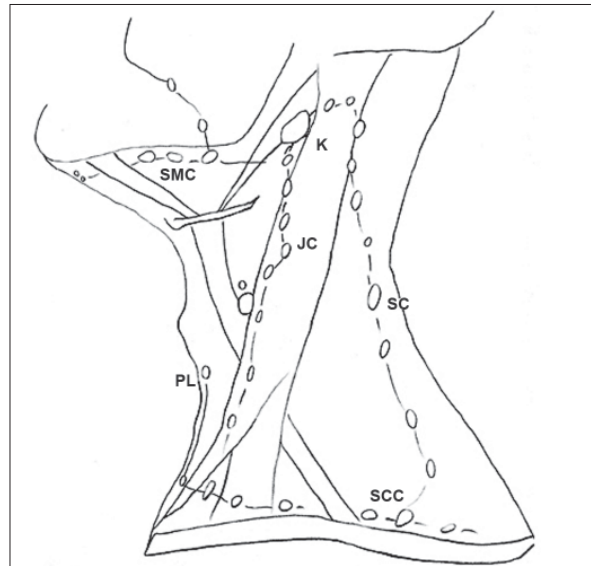


Figura 2. Esquema clásico de Rouvière (K: ganglio linfático de Küttner; O: omohioideo; SMC: ganglios submandibulares; JC: ganglios yugulares carotídeos; SC: ganglios espinales; PL: ganglio prelaríngeo; SCC: cadena supraclavicular).

en la cadena yugular anterior, la espinal posterior y la supraclavicular transversal.

Se aislaron uno o dos ganglios linfáticos por detrás del surco del vientre posterior del músculo digástrico como ganglios de Küttner; aquellos que estaban delante de este reparo anatómico como submandibulares, mientras que los que estaban detrás del lado posterior mediano del triángulo de Rouvière⁴ fueron aislados como ganglios espinales. A lo largo del borde anterior de la cadena yugular, en el punto de cruce entre los músculos esternocleidomastoideo y supraomohioideo, se aisló el supraomohioideo. Se detectaron los ganglios linfáticos yugulares, después del aislamiento de la cadena supraclavicular; por último, cuando estaban presentes se detectaron los ganglios prelaríngeos por delante de la laringe. En definitiva, para cada disección funcional, las cadenas o los grupos linfáticos ganglionares fueron los siguientes:

- 1) de Küttner;
- 2) submandibulares;
- 3) espinales;
- 4) supraomohioideos;
- 5) yugulares (excepto los ganglios de Küttner y supraomohioideos);
- 6) supraclaviculares.

Sólo en un caso se aisló un ganglio recurrente, que habitualmente no estaba presente en una disección cervical funcional. Todos los ganglios linfáticos fueron cortados a lo largo del eje longitudinal, los cortes de 2 mm de distancia se fijaron con formalina y fueron embebidos en parafina; se obtuvieron cortes de 5 µm de espesor que se tiñeron con hematoxilina-eosina, reactivo de ácido periódico de Schiff (PAS) y tinción tricrómica de Masson. Para cada caso, comunicamos el tipo y el número de ganglios linfáticos con metástasis. También evaluamos los tipos histológicos, la gradación y la estadificación del tumor primitivo. Nosotros observamos las relaciones entre el sitio del tumor y la localización de las metástasis en las cadenas ganglionares cervicales, que mejor podrían mostrar el drenaje linfático en las diferentes áreas topográficas de la laringe. La invasión y la afección de las estructuras laríngeas y de los tejidos blancos extralaríngeos también fueron considerados con los grandes cortes subseriados de órganos enteros⁵ como se describió previamente.⁶⁻⁸ Observamos a los pa-

cientes como mínimo durante 36 meses o hasta el momento de la muerte, prestando especial atención a las recidivas cervicales y las tasas de supervivencia.

Resultados

En nuestra serie, observamos 167 CE y tres tumores mucoepidermoides.

Los sitios del tumor se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1. Relación entre sitio del tumor primario y las metástasis ganglionares.

Sitio Primario	Casos	Metástasis
Supraglótico o vestibular	104 (61%)	260 (60%)
Transglóticos		
(supraglótico e infraglótico)	37 (22%)	67 (15%)
Seno piriforme	14 (8%)	39 (9%)
Glotis	10 (6%)	59 (14%)
Subglótico o infraglótico	5 (3%)	11 (2%)

Tabla 2. Incidencia entre metástasis ganglionares y sitios del tumor primario.

Sitio Primario	Homolateral	Bilateral	Contralateral
Supraglótico	78 (60%)	22 (63%)	4 (80%)
Transglóticos (supraglótico e infraglótico)	29 (22%)	8 (23%)	-
Seno piriforme	10 (8%)	3 (8%)	1 (20%)
Glotis	8 (6%)	2 (6%)	-
Subglótico o infraglótico	5 (4%)	-	-
Total	130 (76.5%)	35 (20.5%)	5 (3%)

Tabla 3. Sitio de una metástasis ganglionar única.

Ganglios Linfáticos (N°1) Afectados	Frecuencia en 85 Casos
Küttner	39 (46%)
Supraomohioideo	32 (38%)
Prelaríngeo	5 (6%)
Supraclavicular	3 (3.5%)
Submandibular	3 (3.5%)
Yugular	2 (2%)
Recurrente	1 (1%)

Tabla 4. Sitio de metástasis ganglionares dobles.

Ganglios Linfáticos (N°1) Afectados	Frecuencia en 40 Casos
Küttner + supraomohioideo	14 (35%)
Küttner + Küttner	7 (17.5%)
Küttner + yugular	5 (12.5%)
Supraomohioideo + yugular	5 (12.5%)
Küttner + espinal	2 (5%)
Küttner + supraclavicular	1 (2.5%)
Küttner + submandibular	«
Supraomohioideo + submandibular	«
Submandibular + yugular	«
Yugular + prelaríngeo	«
Supraomohioideo + supraomohioideo	«
Submandibular + submandibular	«

La Tabla 2 presenta la relación entre el sitio del tumor primario y la incidencia de metástasis ganglionares. En resumen, las metástasis fueron homolaterales en 130 casos (76.5%), bilaterales en 35 casos (20.5%) y contralaterales en 5 casos (3%). Los tumores con metástasis homolaterales fueron: supraglóticos en 78 casos (60%), transglóticos en 29 casos (22%), del seno piriforme en 10 casos (8%), glóticos en 8 casos (6%) e infraglóticos en 5 casos (4%).

Los tumores con metástasis bilaterales fueron: supraglóticos en 22 casos (63%), transglóticos en 8 casos (23%),

Tabla 5. Seguimiento y resultado de los pacientes.

Seguimiento	N° de Pacientes	Resultado
SPE	57 (34%)	VSPE
Rec	32 (19%)	VSPE
FCD	17 (10%)	F
FTrec	9 (5%)	F
FMet	9 (5%)	F
PS	46 (27%)	PS

(VSPE: con vida, sin prueba de enfermedad; SPE: sin prueba de enfermedad; F: fallecido; PS: perdido en el seguimiento; FCD: fallecido por causas diferentes; FTrec: fallecido por tumor o recurrencias ganglionares; FMet: fallecido por metástasis a distancia; Rec: recidiva tumoral o ganglionar).

del seno piriforme en 3 casos (8%) y glóticos en 2 casos (6%). Los tumores con metástasis contralaterales fueron supraglóticos en cuatro casos (80%) y del seno piriforme en un caso (20%).

Las metástasis ganglionares fueron masivas en 104 casos, nodulares en 55 casos y marginales en 11. Se presentó propagación extracapsular en 91 casos. Se presentó embolia en los vasos en 18 casos. Por último, examinamos el número y la frecuencia de metástasis ganglionares para cada caso.

En las Tablas 3 y 4 se informan, respectivamente, los ganglios afectados en los casos con una (85 casos) y dos (40 casos) metástasis ganglionares detectadas.

Sin embargo, en los otros casos en los cuales hubo más de tres ganglios linfáticos con metástasis, siempre estaban afectados los ganglios de Küttner y supraomohioideo; el ganglio prelaríngeo resultó afectado de forma inconstante. En algunos casos, en los cuales no se afectaba el ganglio de Küttner ni el supraomohioideo, las metástasis se localizaron en los ganglios submandibulares, supraclaviculares, yugulares y recurrentes.

Estos datos demostrarían que en los casos con una o pocas metástasis ganglionares estaban afectados en alto porcentaje los ganglios de Küttner, supraomohioideo y prelaríngeo (46%, 38% y 6%). Estos ganglios linfáticos podrían de hecho representar una prueba *in vivo* de ganglio linfático centinela, dado que casi siempre estaban afectados por la neoplasia.

La supervivencia se evaluó en 170 pacientes. Cuarenta y seis pacientes se perdieron en el seguimiento; en cincuenta y siete casos no hubo prueba de enfermedad, cinco murieron por complicaciones posquirúrgicas y doce de los casos no se relacionaron con la enfermedad neoplásica. De los pacientes restantes, cuatro murieron por recidivas de la neoplasia y siete por metástasis a distancia, cinco por recaídas ganglionares y dos por metástasis cervical posterior a la disección. Las recidivas en sitios primarios se observaron en dieciocho pacientes; uno de ellos tenía metástasis pulmonares simultáneas; catorce pacientes presentaron metástasis ganglionares y a distancia. Las recidivas se produjeron entre los 5 y los 48 meses de seguimiento, todos los pacientes fueron tratados nuevamente y todos estaban vivos sin signos de enfermedad. Se detectaron metástasis a distancia en ocho casos con embolia en los vasos; aunque que la recidiva neoplásica es más frecuente en los pacientes con propagación extracapsular; tienen mal pronóstico y la recidiva es a menudo inoperable.⁹ El seguimiento de los pacientes se muestra en la Tabla 5.

Discusión

La evaluación simultánea de todas las disecciones cervicales funcionales examinadas de acuerdo con el protocolo³ utilizado en nuestra institución y los datos obtenidos a partir de este estudio retrospectivo sugieren que los ganglios de Küttner, supraomohioideo y laríngeo podrían

ser considerados los ganglios linfáticos "centinela" en el CE de laringe e hipofaringe.

En nuestra opinión, este esquema es anatómicamente más preciso que el propuesto por la *American Academy of Otolaryngology and Head and Neck Surgery*¹⁰ para evaluar el drenaje linfático del cáncer de cabeza y cuello y los primeros linfáticos afectados. En esta conexión, la disección cervical representa un estadio esencial en el tratamiento y el pronóstico del cáncer de laringe, cuya importancia ha sido confirmada más de una vez en la literatura.^{9,11-14}

El estudio de las vías linfáticas de la laringe, ya sea *in vivo* o en órganos enteros,¹⁵⁻¹⁸ ha dado resultados muy interesantes en la práctica clínica y el tratamiento. De hecho, algunos grupos ganglionares son alcanzados primero desde la linfa que proviene de la laringe; por lo tanto, serían en teoría los sitios primarios de metástasis. El flujo unidireccional se ve favorecido por la presencia de numerosas válvulas dentro de los vasos linfáticos.^{19,15}

Algunos autores¹⁸ observaron que estos resultados se obtenían utilizando órganos sanos. En cambio, cuando la laringe estaba afectada por neoplasia, la situación podía cambiar, dado que podían existir variaciones del flujo sanguíneo linfático causadas por el crecimiento tumoral,²⁰ las embolias neoplásicas obstructivas, la inflamación, las radiaciones u operaciones previas y por eso era necesario examinar una serie grande de pacientes neoplásicos para controlar los datos obtenidos en los pacientes sanos. Nuestro estudio intentó verificar los sitios primarios de metástasis en los ganglios laríngeos en una amplia gama de casos y sin utilizar un medio de contraste; estos estudios son muy raros y desusados en la literatura.²¹

Según la anatomía topográfica clásica, en los 170 casos estudiados, los ganglios linfáticos, afectados en primer lugar por las metástasis, resultaron ser los ganglios de Küttner y supraomohioideo. Más aun, este estudio mostró afección del ganglio prelaríngeo en alrededor del 6% de los casos. Las metástasis prelaríngeas fueron simultáneas en muchos casos con otras metástasis de los ganglios laterocervicales, pero en cinco casos la localización en el ganglio prelaríngeo fue la única localización extralaríngea observada. Estos datos sugieren la posibilidad de considerar la localización en un ganglio prelaríngeo como sitio primario de metástasis, además de los otros sitios clásicos de afección temprana (de Küttner y supraomohioideo).

En orden de frecuencia, los sitios de tumores primarios fueron los siguientes: supraglótico, transglótico, seno piriforme, glotis e infraglotis. En la región vestibular, los vasos linfáticos están orientados transversalmente y se dirigen hacia los lados periféricos de la laringe, donde alcanzan los pedúnculos linfáticos superolaterales derecho e izquierdo dirigidos hacia los ganglios linfáticos de Küttner y supraomohioideo; excepcionalmente podrían afectar también los ganglios prelaríngeos, probablemente cuando la invasión de la comisura anterior permite que el tumor alcance al pedículo linfático anterior; este fenómeno es referido por algunos autores para justificar el peor pronóstico del cáncer con extensión hipoglótica, dado que la difusión ulterior a los ganglios mediastínicos y cervicales profundos es de difícil control desde el punto de vista terapéutico.²¹⁻²²

En la región subglótica, los vasos linfáticos siempre son transversales, pero pueden dirigirse hacia una línea media donde alcanzan el pedículo linfático anterior conectado con los ganglios laríngeos y supraomohioideos. En los cánceres glóticos detectamos pocas metástasis, porque las cuerdas vocales tienen escasos linfáticos, pero cuando se

afecta la comisura anterior, podrían encontrarse metástasis prelaríngeas. Al considerar estos datos obtenidos de los estudios anteriores, podemos comprender mejor la relación entre el sitio del tumor y la propagación linfática y prever el patrón de distribución de las metástasis²³ sobre la base del supuesto drenaje linfático²⁴. Los resultados de nuestra investigación muestran que las metástasis en relación con el sitio tumoral fueron predominantemente homolaterales (76.5%), apenas bilaterales (20.5%), a menudo en los tumores vestibulares, y pocas veces fueron contralaterales (3%). Según nuestro estudio, los tumores supraglóticos muestran una tendencia firme a dar metástasis en los ganglios de Küttner y supraomohioideo, mientras que el cáncer glótico y subglótico afecta preferencialmente los ganglios prelaríngeos o supraomohioideos. Indudablemente, los ganglios linfáticos prelaríngeos representan un estadio de drenaje linfático de la laringe que no ha sido suficientemente estudiado aún, la afección de este ganglio es muy importante para el pronóstico porque la linfa que proviene de los ganglios prelaríngeos podría alcanzar directamente las cadenas ganglionares mediastínicas.²⁵

En nuestro estudio, las excepciones relativas al drenaje linfático normal presentes en 11 casos fueron: ganglios submandibular, recurrente, supraclavicular y yugular, lo que puede explicarse desde el punto de vista anatómico. De hecho, en los pacientes con metástasis submandibulares aisladas podría suponerse la aparición de un drenaje de linfáticos del pedículo laríngeo superior descrito por Farabeuf⁴ (confluencia de Farabeuf), dado que en algunas personas parte de los ganglios linfáticos provenientes de la laringe, en lugar de girar hacia el ganglio de Küttner se acercan a la arteria facial y llevan la linfa hacia los ganglios linfáticos submandibulares y premaseterinos.⁴ En los otros pacientes las metástasis se localizaron en los ganglios supraclavicular, recurrente y yugular y podrían justificarse por un drenaje laríngeo modificado después de sortear el ganglio linfático prelaríngeo.

La posibilidad de que los ganglios de Küttner, supraomohioideo y prelaríngeo sean casi siempre primariamente afectados es muy importante para el tratamiento de los pacientes, porque una disección cervical más selectiva conduce a menos discapacidad del hombro que la disección cervical radical²⁶ y a menudo se realizan operaciones muy discapacitantes e innecesarias en pacientes con enfermedad en estadio N0. Más aun, el uso excesivo de las disecciones radicales expone a más del 50% de los pacientes con estadio N0 con cáncer de cabeza y cuello a una linfadenectomía que puede no ser necesaria.²⁷ Por otra parte, algunos autores piensan en la posibilidad de que las localizaciones secundarias en los pacientes N0 sean más del 30%,²⁸ si el ganglio linfático es analizado con cortes seriados e inmunohistoquímica.²⁹

Se sugirió el uso de la técnica del ganglio linfático centinela planificada en el CE de cabeza y cuello,³⁰⁻³¹ y también se lleva a cabo en los cánceres de cabeza y cuello³²⁻³⁵ para realizar una disección cervical selectiva en pacientes con tumor sN positivo solamente.

Esta técnica tiene indicaciones limitadas en este campo por la inaccesibilidad de la mayor parte de los sitios primarios a la inyección local del coloide Tc99m³⁶ y no parece ser confiable en pacientes con un tumor localizado en la línea media o próximo a ella.³⁷ Nuestros estudios sobre el cáncer de laringe e hipofaringe sugieren la idea de considerar los ganglios de Küttner, supraomohioideo y prelaríngeo como ganglios linfáticos centinela "naturales" de estas neoplasias. La técnica que acabamos de mencionar

de identificación de los ganglios cervicales se realiza de acuerdo con la distribución del drenaje linfático.

En la actualidad la subdivisión topográfica de las cadenas linfáticas por niveles propuesta por el subcomité de disección cervical¹ es aceptada preferentemente. En nuestra opinión, este esquema no se corresponde al drenaje linfático anatómico. Mediante el uso de los niveles propuestos por el subcomité¹ es difícil identificar los ganglios linfáticos "primarios" (de Küttner, supraomohioideo, pre-laríngeo); de esta forma, podemos omitir la posibilidad de

identificar y utilizar estos ganglios linfáticos como primer paso de impacto para el cáncer laríngeo.³⁸ Por el contrario, podemos limitar hipotéticamente el tratamiento quirúrgico a estos ganglios y posponer la disección cervical después de un estudio histológico cuidadoso y finalmente un estudio inmunohistoquímico de esos ganglios, como se realiza en los ganglios centinela de otros sitios.

Este estudio abre nuevas perspectivas de tratamiento y una mejor calidad de vida para los pacientes con cáncer de laringe e hipofaringe.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2008
www.siic.salud.com

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

Bibliografía

- Morton D, Wen DR, Wong J. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. Arch Surg 127:392-399, 1992.
- Brobeil A, Cruse CW, Messina JL. Cost analysis of sentinel lymph node biopsy as an alternative to elective lymph node dissection in patients with malignant melanoma. Surg Oncol Clin North Am 8:435-445, 1999.
- Pinel J, Cachin Y, Lacoureye H et al. Cancer du larynx (indications thérapeutiques, resultants). Ed. Arnette, Paris, pp. 34-38, 1980.
- Rouvière H. Lymphatiques de la tête et du cou. In: Anatomie humaine descriptive et topographique. Tome I. Masson, Paris, pp. 212, 1924.
- Micheau C, Luboinski B, Sancho H, Cachin Y. Modes of invasion of cancer of the larynx: a statistical, histological and radio-clinical analysis of 120 cases. Cancer 38:346-360, 1976.
- Resta L. Modalità di diffusione del carcinoma laringeo: I diffusione locale. Folia Oncologica 6:164-177, 1983.
- Resta L. Modalità di diffusione del carcinoma laringeo: II diffusione linfatica. Folia Oncologica 6:190-198, 1983.
- Resta L, Fiorella R. Studio morfometrico dei linfonodi latero-cervicali nel carcinoma laringeo. Pathologica 75:65-80, 1983.
- Ferlito A, Rinaldo A. Selective lateral neck dissection for laryngeal cancer with limited metastatic disease: is it indicated? J Laryngol Otol 112:1031-1033, 1998.
- Subcommittee for Neck Dissection: Terminology and classification division of lymph nodes by levels. In: Robbins KT (ed) Pocket guide to neck dissection and TNM staging of head and neck cancer. Alexandria, VA: American Academy of Otolaryngology and Head and Neck Surgery Foundation, Inc. p.12, 1991.
- Lawrence WD. ADASP recommendations for processing and reporting of lymph node specimens submitted for evaluation of metastatic disease. Virchows Arch 439:601-603, 2001.
- Batsakis J. The lymph node yield in neck dissections: a mean of 35 nodes is excellent, but variance is much too wide. Why? Advances in Anatomic Pathology 9:73, 2002.
- Buckley G J, MacLennan K. Cervical node metastases in laryngeal and hypo-pharyngeal cancer: a prospective analysis of prevalence and distribution. Head & Neck 22:380-385, 1999.
- Chodynicky S, Lazarczyk B, Wojska-Rojecka T, Poludniwska B. Modified neck dissection-efficiency of surgical treatment and clinical observations. Med Sci Monit 8(2):CR 93-95, 2002.
- Beck CI, Mann W. The inner laryngeal lymphatics. A lymphangiographic and electron microscopical study. Acta Otolaryngol 89:265-270, 1980.
- Verge P, Venneville G, Verge-Garret J, Theveron D, Fain J, Chavaz J. Les Lymphatiques du larynx, etude anatomique. Cahiers ORL 16:329-339, 1981.
- Canizo A A. The Lymphatics network of the larynx. Rev Laryngol 103:43-48, 1982.
- Welsh LW, Welsh JJ, Rizzo TA Jr. Laryngeal spaces and lymphatics: current anatomic concepts. Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl 92(105):19-31, 1983.
- Fisch UP, Sigel ME. Ann Otol 73:869-82, 1964.
- Civantos F J, Gomez C, Duque C, Pedroso F, Goodwin WJ, Weed D et al Sentinel node biopsy in oral cavity cancer: correlation with P scan and immunochemistry. Head & Neck 25(1):1-9, 2003.
- Linderbergh R. Distribution of cervical lymph node metastases from squamous cell carcinoma of the upper respiratory and digestive tracts. Cancer 29:1446-1449, 1972.
- Agazzi C. Consideration sur les problème des adenopathies cervicales dans le cancer du larynx et du pharynx et sur la choix des techniques d'évidement ganglionnaire. Rev Med 8:595-604, 1968.
- Wong JR, Rinaldo A, Ferlito A, Shah. Ocult cervical metastases in head and neck cancer and its impact on therapy. 122:107-114, 2002.
- Chone C, Crespo A, Rezende A, Carvalho D, Altemani A. Neck lymph node metastases to the posterior triangle apex: evaluation of clinical and histopathological risk factors. Head & Neck 22:564-571, 2000.
- Resta L, Micheau C. Prognostic value of the pre-laryngeal node in laryngeal and hypopharyngeal carcinoma. Tumori 71:361-365, 1985.
- Buckley G J, Feber T. Surgical treatment of cervical node metastases from squamous carcinoma of the upper aero-digestive tract: evaluation of the evidence for modifications of neck dissection. Head & Neck 23:907-915, 2001.
- Pitman KT, Johnson JT, Brown ML, Myers EN. Sentinel lymph node biopsy in head and neck squamous cell carcinoma. Laryngoscope 112:2101-2113, 2002.
- Lassaletta L, García Pallares M, Morera E, Salinas S, Bernáldez R, Patron J et al. Functional neck dissection for the clinically negative neck: effectiveness and controversies. Ann Otol Rhinol Laryngol 111(2):169-173, 2002.
- Ambrosch P, Kron M, Fischer G, Brinck U. Micro metastases in carcinoma of the upper aero-digestive tract: detection, risk of metastasizing, and prognostic value of depth of invasion. Head & Neck 17:473-479, 1995.
- Alex JC. Sentinel lymph node radiolocalization in head and neck squamous cell carcinoma. The Laryngoscope 110:198-203, 2000.
- Pastore A, Turetta GD, Tarabini A, Turetta D, Feggi L, Pelucchi S. Sentinel lymph node analysis in squamous carcinoma of the oral cavity and oropharynx. Tumori 88(3):s58-60, 2002.
- Civantos FJ, Gómez C, Duque C, Pedroso F, Goodwin WJ, Weed D, et al. Sentinel node biopsy in oral cavity cancer: correlation with P scan and immunochemistry. Head & Neck 25(1):1-9, 2003.
- Dunne AA, Jungclas H, Werner JA. Intraoperative sentinel node biopsy in patients with squamous cell carcinomas of the head and neck experiences using a well-type Na I detector for gamma ray spectrometry. Otolaryngol Pol 55(2):127-34, 2001.
- Werner JA, Dunne AA, Ramaswamy A, Dalchow C, Behr T, Moll R, Folz BJ, Davis RK. The sentinel node concept in head and neck cancer: solution for the controversies in the NO neck? Head & Neck 26(7):603-11, 2004.
- Ross GL, Soutar DS, MacDonald D, Shoaib T, Camilleri I, Robertson AG et al. Sentinel node biopsy in head and neck cancer: preliminary results of a multicenter trial. Ann Surg Oncol 11(7):690-6, 2004.
- Mamelle G. Selective neck dissection and sentinel node biopsy in head and neck squamous cell carcinomas. Recent Results Cancer Res 157:193-200, 2000.
- Nieuwenhuis EJ, Snow GB. Histopathological validation of the sentinel node concept in oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma. Head & Neck 27(2):150-8, 2005.
- Jose J, Coatesworth A, Mac Lennan K. Cervical metastases in upper aerodigestive tract squamous cell carcinoma: histopathological analysis and reporting. Head & Neck 25:194-197, 2003.

Actualización diagnóstica de la infección por *Helicobacter pylori*

Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection: An update



Javed Yakoob, Columnista Experto de SIIC
Senior Instructor, Aga Khan University Hospital, Karachi,
Pakistán

Abstract

Helicobacter pylori infection occurs worldwide. The common modalities used for the diagnosis are still rapid urease test (RUT) and histology in developing countries. Self-prescription is common as medications are freely available over-the-counter of pharmacies for sale without prescriptions. On proton pump inhibitors and histamine-2 receptor blockers (H2RB), diagnostic yield of both RUT and histology is reduced from antrum and corpus. The exclusive use of the rapid urease test for the diagnosis of *Helicobacter pylori* cannot be recommended in patients with prior PPI use. In these patients, polymerase chain reaction for *H. pylori* is more sensitive than RUT and histology.

Key words: *Helicobacter pylori*, diagnosis, rapid urease test, histology, proton pump inhibitors

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

La infección por *Helicobacter pylori* está presente en todo el mundo. Conduce a gastritis crónica, úlcera péptica, linfomas asociados a la mucosa y carcinomas gástricos.^{1,2} Los métodos de diagnóstico disponibles para detectar la infección por *H. pylori* incluyen serología (IgG ELISA), prueba rápida de la ureasa, histopatología, prueba de ¹³C urea en aliento (¹³C-PUA), prueba de antígeno en materia fecal y reacción en cadena de la polimerasa (PCR).³⁻⁶ La ureasa producida por *H. pylori* cataliza la hidrólisis de urea para dar una concentración local elevada de amoníaco que sirve como base de las pruebas diagnósticas para determinar la presencia de microorganismos *H. pylori* en la prueba de la ureasa rápida en la biopsia y ¹³C-PUA. La actividad de ureasa de *H. pylori* está indicada por el cambio de color de amarillo a rosado con la introducción de la biopsia gástrica. Las pruebas rápidas de ureasa son ampliamente utilizadas en la endoscopia para determinar la presencia de *H. pylori*. Esta prueba requiere una densidad elevada de bacterias y cualquier cosa que reduzca la carga bacteriana puede producir resultados falsos negativos. El rendimiento diagnóstico de la prueba rápida de la ureasa aumenta con el incremento en la cantidad de biopsias tomadas y el número de sitios en el estómago que son biopsiados.⁷ La sensibilidad de la prueba de la ureasa está reducida en los pacientes que reciben IBP (IBP), antibióticos o compuestos de bismuto.^{8,9} Cualquier antibiótico activo contra *H. pylori* produce una reducción de la cantidad de

Resumen

La infección por *Helicobacter pylori* está presente en todo el mundo. Las modalidades frecuentes utilizadas para el diagnóstico siguen siendo la prueba rápida de la ureasa (PRU) y la histología en los países en vías de desarrollo. La autoprescripción es frecuente ya que las medicaciones son de venta libre en las farmacias sin necesidad de prescripción. Con el uso de los inhibidores de la bomba de protones y los bloqueantes de los receptores de la histamina 2, el rendimiento diagnóstico tanto de la PRU como de la histología está reducido para el antro y el cuerpo gástrico. No es posible recomendar el uso exclusivo de la prueba rápida de la ureasa en el diagnóstico de *H. pylori* en pacientes que han utilizado previamente inhibidores de la bomba de protones. En estos pacientes, la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para *H. pylori* es más sensible que la PRU y la histología.

Palabras clave: *Helicobacter pylori*, diagnóstico, prueba rápida de la ureasa, histología, inhibidores de la bomba de protones

bacterias en el estómago.⁹ Se sabe que los IBP reducen la acidez del estómago y elevan el pH, lo que disminuye la actividad de *H. pylori* dentro del estómago.¹⁰ Los antagonistas de los receptores H2 difieren de los IBP en que el pH intragástrico elevado puede producir una reducción de la actividad de la ureasa, no relacionada con una carga bacteriana reducida.¹¹ Este efecto puede reducir la sensibilidad del examen histológico y la prueba rápida de la ureasa para *H. pylori* en las biopsias tomadas de los sitios recomendados.¹⁰

En Pakistán, un país del tercer mundo, la autoprescripción es frecuente y las medicaciones se encuentran disponibles a la venta en las farmacias sin necesidad de prescripción.¹² Se recogieron datos de 66 farmacias y se evaluaron 1 231 casos de venta libre, de los cuales el 43% eran casos de automedicación.¹³ Los IBP son mucho más económicos en nuestro país que los bloqueantes de los receptores H2, que cuestan hasta 10 centavos por píldora. En nuestra práctica, la prueba rápida de la ureasa en la biopsia y la histología son los dos métodos comúnmente empleados para confirmar la presencia de infección por *H. pylori*. La PRU utilizada comúnmente es la Pronto Dry (Medical Instrument Corp, Solothurn, Suiza) ya que tiene la ventaja de dar resultados rápidos, el almacenamiento durante dos años y un uso simple, ambos a temperatura ambiente.¹⁴ La prueba de la urea en aliento (PUA) y la prueba de antígenos en materia fecal para *H. pylori* no están ampliamente disponibles y son comparativamente costosas. La prueba de antígenos en materia fecal de *H. pylori* fue introducida recientemente en nuestra población pero no fue evaluada en un ensayo controlado. También se sabe que ambas pruebas son afectadas por el uso previo de IBP.

Tabla 1. Hallazgos clínicos, endoscópicos e histopatológicos de los pacientes (n = 109).

Factores	Con IBP Número (%)	Sin IBP Número (%)
Sexo		
Masculino	35 (53.0)	31 (47)
Femenino	17 (40.0)	26 (60)
Edad (en años) media ± desviación estándar	42 ± 12.2	44 ± 15.6
Característica clínica		
Dolor abdominal	44 (54)	38 (46)
Pirosis	4 (57)	3 (43)
Vómitos	2 (29)	5 (71)
Dispepsia	1 (11)	8 (89)
Debilidad	1 (25)	3 (75)
Hallazgos endoscópicos		
Gastritis	36 (51)	35 (49)
Gastritis y reflujo gastroesofágico	2 (100)	0
Reflujo gastroesofágico	6 (35)	11 (65)
Úlcera gástrica	0	3 (100)
Duodenitis	7 (64)	4 (36)
Úlcera duodenal	1 (20)	4 (80)
Prueba de la ureasa		
Positiva	16 (36)	28 (64)
Negativa	36 (55)	29 (45)
Histopatología		
Positiva	30 (48)	32 (52)
Negativa	22 (47)	25 (53)

Los resultados se presentan como media ± desviación estándar y número (porcentajes).

Tabla 2. Comparación entre prueba de la ureasa e histología.

	Sensibilidad	Especificidad	Valor predictivo positivo	Valor predictivo negativo
Prueba de la ureasa con IBP	43.3% (30.9-50.6)	86.4% (69.5-96.2)	81.3% (58-94.8)	52.8% (42.4-58.3)
Prueba de la ureasa sin IBP	71.9% (59.2-80.7)	80% (63.7-91.3)	82.1% (67.6-92.3)	69% (55-78.7)

*Los intervalos de confianza (IC) 95% se dan entre paréntesis.

Estudiamos el efecto de los IBP comúnmente autoprescritos sobre los resultados de la PRU (Pronto Dry) y la histología.¹⁵ Se reclutaron en este estudio 109 pacientes consecutivos con síntomas dispépticos. De éstos, 57 (52%) no recibían ninguna medicación, mientras que 52 (48%) utilizaban IBP antes de su presentación en el consultorio (Tabla 1). La PRU fue positiva en 44 (40%) y negativa en 65 (60%). La sensibilidad, especificidad, valor predictivo negativo y valor predictivo positivo de la PRU con IBP y sin ellos fue de 43.3%, 86.4%, 81.3% y 52.8% versus 71.9%, 80%, 82.1% y 69% (Tabla 2). La sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo de la PRU fueron reducidos por los IBP (Tabla 2). El cociente de probabilidad (*odds ratio* [OR]) de una PRU positiva con IBP y sin ellos fue de 3.18 y 3.59 y el de una PRU negativa con IBP y sin ellos fue de 0.65 y 0.35.

En este estudio, el tratamiento con IBP antes de la endoscopia redujo la sensibilidad de la prueba de la ureasa en las biopsias antrales utilizadas para la detección de *H. pylori*. En condiciones ideales, se debe suspender el IBP antes de la endoscopia.^{7,10} En nuestra práctica, los pacientes muy a menudo se automedican. Incluso las derivaciones de servicios de atención primaria no pueden suspender los IBP durante un período suficiente antes de la endoscopia. En los pacientes que reciben IBP las piezas de biopsia pueden contener baja densidad bacteriana de células viables lo que da una prueba de ureasa negativa.

Esto también conduce a la falta de identificación de *H. pylori* en la histología. En un estudio previo se demostró que la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo y precisión diagnóstica eran reducidos con los agentes reductores de ácido.¹⁰ Si se utiliza más de un tejido de biopsia gástrica para inocular la PRU podría aparecer una prueba positiva y mejorar así la sensibilidad de la prueba sin comprometer su especificidad. Se dice que el rendimiento diagnóstico está aumentado en más del 5% al tomar más de una biopsia única.⁷ Sin embargo, esto también prolonga el tiempo de la endoscopia. Nuestro estudio mostró que la probabilidad de una prueba de ureasa negativa con IBP y sin ellos era de 0.65 y 0.35. Por ende, en los pacientes que reciben IBP, deben tomarse biopsias adicionales del cuerpo del estómago además del antro para la detección de *H. pylori*. Esto será compatible con algunos estudios previos que recomiendan obtener biopsias tanto del antro como del cuerpo del estómago en los pacientes que reciben IBP para el diagnóstico de la infección por *H. pylori*.^{7,10}

En un estudio de seguimiento comparamos el rendimiento diagnóstico de la PRU y la histología con la reacción en cadena de la polimerasa del ARN ribosómico 16S (16S ARNr PCR) en la infección por *H. pylori* en pacientes que recibieron IBP y antagonistas de los receptores H2.¹⁶ Utilizamos la 16S PCR debido a su mayor rendimiento diagnóstico en comparación con la histología, como se demostró en un estudio previo.⁸ Setenta y cuatro pacientes con dispepsia fueron asignados a tres grupos: (1) los que recibieron IBP o (2) antagonistas de los receptores H2 durante 4 semanas antes de ingresar al estudio y (3) pacientes sin tratamiento previo con antibióticos, IBP, antagonistas de los receptores H2 ni compuestos de bismuto en las últimas 4 semanas. El IBP utilizado por los pacientes fue omeprazol 20 mg dos veces al día o ranitidina 150 mg dos veces al día durante 4 semanas. Los participantes describieron buena adhesión con ambas medicaciones. Se excluyeron los pacientes que previamente habían sido tratados para una infección por *H. pylori* en los últimos tres meses o que recientemente habían recibido antibióticos dentro de las últimas 8 semanas.

Se estableció diagnóstico de infección por *H. pylori* cuando la 16S PCR y la PRU o la histología eran positivas. Se consideró diagnóstico negativo de *H. pylori* cuando tanto la 16S PCR como la PRU o la histología eran negativas a partir de las biopsias antrales. Se incluyeron 74 pacientes con 48 (65%) hombres y 26 (35%) mujeres, con una edad de 20 a 76 años y una edad media de 42 ± 14.2 años (Tabla 3). Treinta y cuatro (46%) pacientes recibían IBP, 20 (27%) antagonistas de los receptores H2 y 20 (27%) no habían recibido medicación (Tabla 3). La histología mostró gastritis leve a moderada asociada con *H. pylori* en 43 (58%) y gastritis inespecífica leve asociada con *H. pylori* en 31 (42%). Entre los pacientes que recibían IBP, la PRU y la histología del antro fueron negativas en 28 (82%) y 17 (50%) (OR 4.7; intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 1.4-16.6; p = 0.004), mientras que el resultado negativo para el cuerpo gástrico fue de 28 (82%) y 18 (53%) (OR 4.4; IC 95%: 1.3-15.5; p = 0.006), respectivamente (Tabla 3). El rendimiento diagnóstico de la PCR fue similar tanto en el antro como en el cuerpo gástrico con 25 (74%) versus 24 (71%) (OR 1.2; IC 95%: 0.4-3.3; p = 0.787) (Tabla 3). El rendimiento diagnóstico de la PRU se redujo en el antro [6 (18%)] y en el cuerpo [6 (18%)] (OR 1; IC 95%: 0.3-3.5; p = 0.999) (Tabla 3). También, la positividad de la histología tomada del antro fue de 17 (50%), y la del cuerpo, 16 (47%) (OR 1.1; IC 95%: 0.4-2.9; p = 0.808) (Tabla

Tabla 3. Rendimiento diagnóstico de distintas pruebas con tratamientos previos en los pacientes.

No.	Tratamiento	Métodos diagnósticos	Sitio de la biopsia	Resultados de las pruebas		Valor de p	OR (IC 95%)				
				Positivo	Negativo						
1.	PPI	PCR	Antro	25 (74)	9 (26)	0.787	1.2 (0.4-3.3)				
			Cuerpo	24 (71)	10 (29)						
		PRU	Antro	6 (18)	28 (82)	0.999	1.0 (0.3-3.5)				
			Cuerpo	6 (18)	28 (82)						
		Histología	Antro	17 (50)	17 (50)	0.808	1.1 (0.4-2.9)				
Cuerpo	16 (47)		18 (53)								
2.	Antagonista de los receptores H2	PCR	Antro	14 (70)	6 (30)	0.465	0.6 (0.1-2.5)				
			Cuerpo	16 (80)	4 (20)						
		PRU	Antro	8 (40)	12 (60)	0.999	1 (0.3-3.5)				
			Cuerpo	8 (40)	12 (60)						
		Histología	Antro	14 (70)	6 (30)	0.327	2.3 (0.6-8.4)				
			Cuerpo	Antro	11 (55)			9 (45)			
				Cuerpo	11 (55)			9 (45)			
3.	Control	PCR	Antro	15 (75)	5 (25)	0.19	2.5 (0.6-9.4)				
			Cuerpo	11 (55)	9 (45)						
		PRU	Antro	11 (55)	9 (45)	0.75	0.8 (0.2-2.9)				
			Cuerpo	12 (60)	8 (40)						
		Histología	Antro	9 (45)	11 (55)	0.75	1.2 (0.4-4.3)				
			Cuerpo	Antro	8 (40)			12 (60)			
				Cuerpo	8 (40)			12 (60)			
		El rendimiento global de distintas pruebas de ambos sitios en los pacientes									
		A		PCR	Antro	54 (73)	20 (27)	0.587	1.2 (0.6-2.5)		
Cuerpo	51 (69)				23 (31)						
B		PRU	Antro	25 (34)	49 (66)	0.863	0.9 (0.5-1.8)				
			Cuerpo	26 (35)	48 (65)						
C		Histología	Antro	40 (53)	35 (47)	0.411	1.3 (0.7-2.4)				
			Cuerpo	40 (53)	35 (47)						
Comparación del rendimiento de distintas pruebas en el mismo sitio											
5.	PPI		Antro								
			PCR	Antro	25 (74)	9 (26)	0.004	4.7 (1.4-16.6)			
				Cuerpo	6 (18)	28 (82)					
			PRU	Antro	17 (50)	17 (50)	0.006	4.4 (1.3-15.5)			
				Cuerpo	16 (47)	18 (53)					
			Histología	Antro	14 (70)	6 (30)	0.05	3.5 (0.8-16.1)			
				Cuerpo	Antro	8 (40)			12 (60)		
					Cuerpo	14 (70)			6 (30)		
			Antagonistas de los receptores H2		Histología	Antro	14 (70)	6 (30)	0.342	1.8 (0.4-7.8)	
						Cuerpo	Antro	16 (80)			4 (20)
							Cuerpo	8 (40)			12 (60)
			Control		Histología	Antro	11 (55)	9 (45)	0.527	0.7 (0.2-2.8)	
						Cuerpo	Antro	9 (45)			11 (55)
							Cuerpo	9 (45)			11 (55)
					PCR	Antro	11 (55)	9 (45)	0.205	2.3 (0.5-9.8)	
						Cuerpo	Antro	12 (60)			8 (40)
							Cuerpo	8 (40)			12 (60)

*IBP: inhibidor de la bomba de protones; *IC 95%: intervalo de confianza; * OR: odds ratio.

3). Con los antagonistas de los receptores H2, la PRU y la histología del antro fueron negativas en 12 (60%) y en 6 (30%) (OR 3.5; IC 95%: 16.1; $p = 0.05$), mientras que la negatividad del cuerpo fue de 12 (60%) y 9 (OR 1.8; IC 95%: 0.4-7.8; $p = 0.342$), respectivamente (Tabla 3). En el grupo sin tratamiento, la PRU y la histología del antro fueron negativas en 9 (45%) versus 11 (55%) (OR 0.7; IC 95%: 0.2-2.8; $p = 0.527$), mientras que en el cuerpo, la

negatividad fue de 8 (40) versus 12 (60) (OR 2.3; 95% CI: 0.5-9.8; $p = 0.205$), respectivamente (Tabla 3). El rendimiento diagnóstico de la PCR fue mayor en el antro 15 (75%) versus 11 (55%) el cuerpo (OR 2.5; IC 95%: 0.6-9.4; $p = 0.19$). Sin embargo, fue similar tanto para la PRU: 11 (55) versus 12 (60) (OR 2.5; IC 95%: 0.2-2.9; $p = 0.75$) como para la histología: 9 (45) versus 8 (40) (OR 1.2; 95% CI: 0.4-4.3; $p = 0.75$), respectivamente del antro y

Tabla 4. Comparación de las distintas pruebas para la infección por *H. pylori*.

Prueba diagnóstica	Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN	Precisión	CP+	CP-
PCR como gold standard							
Antro							
PRU	39%	80%	84%	32.7%	50	1.9	0.8
Histología	57.4%	55%	77.5%	32.4%	56.8	1.3	0.8
Cuerpo							
PRU	43.1%	82.6%	84.6%	39.6%	55.4	2.5	0.7
Histología	54.9%	69.6%	80%	41%	59.5	1.8	0.6
Prueba rápida de la ureasa e histología como gold standard							
16S PCR Antro	94%	33.9%	31.5%	95%	48.6	1.4	0.2
16S PCR Cuerpo	94.4%	37.3%	31.5%	95.7%	50.6	1.5	0.1

CP+: cociente de probabilidad positivo; CP-: cociente de probabilidad negativo; VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo.

del cuerpo. La sensibilidad y la especificidad de la PRU y la histología fueron 39%, 80% y 57.4%, 55%, respectivamente del antro, mientras que fueron de 43.1%, 82.6% y 55%, 69.6%, respectivamente del cuerpo (Tabla 4).

La sensibilidad, el valor predictivo negativo y la precisión de la PRU tanto del antro como del cuerpo se redujeron en comparación con la PCR (Tabla 4). El cociente de probabilidad de una PRU y una histología positivas del cuerpo fue de 2.5 y 1.8 en comparación con 1.9 y 1.3, respectivamente, del antro. La PCR fue igualmente sensible tanto en el antro como en el cuerpo, y tuvo un valor predictivo negativo, una precisión y un cociente de probabilidad positivo y negativo similares. En este estudio, el rendimiento diagnóstico de la PCR en el tejido gástrico fue mayor que la PRU y la histología en pacientes que recibieron IBP y antagonistas de los receptores H2 y tenían una infección por *H. pylori*. La prueba rápida de la ureasa tuvo un rendimiento diagnóstico reducido en comparación con la 16S PCR y la histología en presencia del uso previo de agentes reductores del ácido. El inhibidor de la bomba de protones afectó a la PRU en mayor grado, con un 82% de negatividad en comparación con 50% con la histología (OR 1.0; IC 95%: 0.3-3.5; $p = 0.9$). El efecto de los IBP sobre la histología fue mayor que el de los antagonistas de los receptores H2. En presencia del uso previo de antagonistas de los receptores H2, la histología tuvo mejor rendimiento en ambos sitios en comparación con la PRU. En el grupo sin tratamiento, la PRU tuvo mejor rendimiento comparada con la histología.

Las consecuencias de este estudio son que con el uso previo de IBP, la PRU del antro no debe ser la prueba a utilizar para el diagnóstico de la infección por *H. pylori*. La sensibilidad de la PRU se redujo hasta un 39% en comparación con la PCR del antro, mientras que la histología tuvo mejor sensibilidad, 57.4% en el antro (Tabla 4). Globalmente, la PCR y la histología tuvieron resultados positivos más a menudo en el antro que en el cuerpo. Sin embargo, la diferencia no alcanzó significación estadística. El análisis de potencia del estudio fue del 80%. En un estudio previo se demostró que el tratamiento con IBP es perjudicial para *H. pylori* tanto a nivel del antro como del cuerpo.¹⁷ Los resultados de nuestro estudio fueron compatibles con un estudio posterior. Además, en un estudio anterior la prueba de CLO, una prueba rápida de la ureasa en una única biopsia del antro tuvo una sensibilidad del 97% en 35 pacientes que no recibían medicación anti-secretoria, de 76% en 34 pacientes que recibían antagonistas de los receptores H2 y de 41% en 12 pacientes que recibían un IBP, mientras que la sensibilidad de la evaluación histológica en los mismos grupos fue de 91%, 91% y 75%, respectivamente.¹⁸ Además, en el mismo estudio la

histología de las biopsias del cuerpo fue más confiable, con una sensibilidad de 83% en los pacientes que recibían IBP, del 91% en los pacientes que recibían antagonistas de los receptores H2 y del 94% en los pacientes que no recibían un agente antisecretorio.¹⁸ Sin embargo, la evaluación histológica de las biopsias del antro en nuestro estudio parece estar afectada en los pacientes que recibían IBP y menos en los que recibían antagonistas de los receptores H2.¹⁶

Los resultados son compatibles con el hecho de que una PRU negativa en una biopsia del antro en un paciente que recibe IBP o antagonistas de los receptores

H2 es una prueba insuficiente de la ausencia de infección por *H. pylori*. Como la cantidad de pacientes en cada grupo fue pequeña, es difícil recomendar la evaluación histológica de rutina en los pacientes que reciben agentes que reducen el ácido. Si existe la posibilidad de que la PRU sea negativa o inconcluyente, se puede llevar a cabo la histología. Además de documentar la presencia del microorganismo, la histología permite la evaluación de la gastritis subyacente. En ausencia de inflamación crónica, la infección por *H. pylori* puede ser excluida con confianza.¹⁹ Sin embargo, no se suelen hacer biopsias de rutina puramente para identificar *H. pylori*.¹⁹

En condiciones ideales los pacientes no deben estar recibiendo un agente reductor del ácido en el momento de la endoscopia si se va a utilizar una prueba rápida de la ureasa en la biopsia como único método para determinar el estado de *H. pylori*.

La prueba rápida de la ureasa es la más utilizada para el diagnóstico por infección por *H. pylori* en la práctica endoscópica gastrointestinal de rutina. Es extremadamente útil porque brinda un resultado positivo para la infección por *H. pylori* antes de que el paciente abandone la sala de endoscopia. El diagnóstico histológico de infección por *H. pylori* suele reservarse para los pacientes con una prueba de la ureasa en la biopsia negativa cuando la histología fue necesaria por otra razón como para excluir un proceso maligno.

En vista de la alta prevalencia de *H. pylori* en la región y la práctica frecuente de la automedicación con agentes reductores de ácido, deben tomarse múltiples biopsias del antro y del cuerpo del estómago tanto para la prueba rápida de la ureasa como para el examen histopatológico. Dado que una prueba rápida de la ureasa puede omitir una infección de bajo nivel por *H. pylori*, una prueba negativa no debe ser el único criterio para establecer la ausencia o la curación de la infección por *H. pylori*.

Estos estudios nos han permitido modificar nuestra práctica a fin de basarla más en la histología en los pacientes que recientemente han recibido IBP. No se obtiene una prueba rápida de la ureasa en este grupo de pacientes a menos que sea un paciente que no regresará para una visita de seguimiento en 2 semanas. En estos pacientes se obtienen dos biopsias, cada una del antro y del cuerpo para hacer histología. Los pacientes que tienen síntomas y diagnóstico endoscópico de gastritis son revisados en la clínica de pacientes ambulatorios y se les prescribe tratamiento anti-*Helicobacter pylori* si está indicado por el informe de la histología. Dos a cuatro semanas después de completar el tratamiento con agentes reductores de ácido se lleva a cabo C-14 PUA para confirmar la erradicación de *H. pylori*. En la reunión anual del *European Group for*

the Study of *Helicobacter pylori* 2006, en Polonia, la opinión estaba igualmente dividida acerca de si la prueba rápida de la ureasa tiene o no algún papel en el diagnóstico de la infección por *Helicobacter* en este momento.

En conclusión, cuando está indicada la endoscopia en pacientes que reciben IBP o antagonistas de los recepto-

res H2, la prueba de elección para la infección por *H. pylori* no es una PRU en una biopsia del antro. Si no se pueden suspender los IBP durante un período adecuado antes de la endoscopia, deben llevarse a cabo biopsias adicionales del cuerpo del estómago. Preferentemente las biopsias deben realizarse tanto en la PRU como en la histología.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2008
www.siicsalud.com

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

Bibliografía

- Blaser MJ. Ecology of *Helicobacter pylori* in the human stomach. *J Clin Invest* 100:759-762, 1997.
- Blaser MJ, Perez-Perez GI, Kleanthous H, et al. Infection with *Helicobacter pylori* strains possessing *cagA* is associated with an increased risk of developing adenocarcinoma of the stomach. *Cancer Res* 55:2111-2115, 1995.
- Ng FH, Lai KC, Wong BC, et al. [13C]-urea breath test without prior fasting and without test meal is accurate for the detection of *Helicobacter pylori* infection in Chinese. *J Gastroenterol Hepatol* 17:834-838, 2002.
- Chang MC, Chang YT, Sun CT, Wu MS, Wang HP, Lin JT. Quantitative correlation of *Helicobacter pylori* stool antigen (HpSA) test with 13C-urea breath test (13C-UBT) by the updated Sydney grading system of gastritis. *Hepatogastroenterology* 49:576-579, 2002.
- Goossens H, Glupczynski Y, Burette A, Van den Borre C, Butzler JP. Evaluation of commercially available second generation immunoglobulin G enzyme immunoassay for detection of *Helicobacter pylori* infection. *J Clin Microbiol* 30:176-180, 1992.
- Brooks HJ, Ahmed D, McConnell MA, Barbezat GO. Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection by polymerase chain reaction: is it worth it? *Diagn Microbiol Infect Dis* 50:1-5, 2004.
- Lam SK, Talley NJ. Consensus conference on the management of *Helicobacter pylori* infection. *J Gastroenterol Hepatol* 13:1-12, 1998.
- Marshall BJ. Treatment strategies for *Helicobacter pylori* infection. *Gastroenterol Clin North Am* 22:183-198, 1993.
- Laine L, Estrada R, Trujillo M, Knigge K, Fennerty MB. Effect of proton pump inhibitor therapy on diagnostic testing for *Helicobacter pylori*. *Ann Intern Med* 129:547-550, 1998.
- Dickey W, Kenny BD, McConnell JB. Effect of proton pump inhibitors on the detection of *Helicobacter pylori* in gastric biopsies. *Aliment Pharmacol Ther* 10:289-293, 1996.
- Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, et al. European *Helicobacter Pylori* Study Group (EHPSG). Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* Infection: the Maastricht 2-2000 Consensus Report. *Aliment Pharmacol Ther* 16:167-80, 2002.
- Siddiqi S, Hamid S, Rafique G, et al. Prescription practices of public and private health care providers in Attock District of Pakistan. *Int J Health Plann Manage* 17:23-40, 2002.
- Sturm AW, van der Pol R, Smits AJ, et al. Over-the-counter availability of antimicrobial agents, self-medication and patterns of resistance in Karachi, Pakistan. *J Antimicrob Chemother* 39:543-547, 1997.
- Morio O, Rioux-Leclercq N, Pagenault M, et al. Prospective evaluation of a new rapid urease test (Pronto Dry) for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *Gastroenterol Clin Biol* 28(6-7 Pt 1):569-573, 2004.
- Yakoob J, Jafri W, Abid S, et al. Role of rapid urease test and histopathology in the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in a developing country. *BMC Gastroenterol* 5:38, 2005.
- Yakoob J, Jafri W, Abbas Z, Abid S, Islam M, Ahmad Z. The diagnostic yield of various tests for *Helicobacter pylori* infection in patients on acid reducing drugs. *Digest Dis Sci* 2007, in press.
- Graham DY, Genta R, Evans DG, et al. *Helicobacter pylori* does not migrate from the antrum to the corpus in response to omeprazole. *Am J Gastroenterol* 91:2120-2124, 1996.
- Kalantar J, Xia HXH, Wyatt JMa, Rose D, Talley NJ. Determination of optimal biopsy sites for detection of *H. pylori* in patients treated or not treated with antibiotics and anti-secretory drugs. *Gastroenterology* 112: A165, 1997.
- Sewell, WCA. Histopathology and cytopathology of limited or no clinical value. 2nd edition, 2005.
- Said RM, Cheah PL, Chin SC, Goh KL. Evaluation of a new biopsy urease test: Pronto Dry for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 16:195-199, 2004.
- Schnell GA, Schubert TT, Barnes WG, Rupani MK. Comparison of urease, H & E and culture tests for *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology* 94:A 410, 1998.

Comparación de los trastornos de la voz con el *Voice Handicap Inventory Index*

Comparing voice pathologies with the Voice Handicap Inventory: is a weighting factor required?



Mieke B. J. Moerman, Columnista Experta de SIIC
Doctor, Institute of Phoniatrics, University Medical Centre
Utrecht, Utrecht, Países Bajos

Philippe H. Dejonckere, MD, PhD, University Medical Centre Utrecht,
Utrecht, Países Bajos

Arno F. Liefink, MS, University Medical Centre Utrecht, Utrecht, Países Bajos

Abstract

The Voice Handicap Inventory/Index (VHI) is a widespread instrument for measuring the disease specific quality of life related to voice disorders. Literature has shown, however, that the VHI is not suitable for comparing various pathologies. We tried to gain insight in the responder's personal view by adding a measure of importance to each VHI item. Hence we propose a weighting/correction factor which seems to facilitate comparing pathologies. As financial support by the government or third party payers often is based on tables and figures, a tool for comparing the seriousness of diseases, i.e. different categories of voice pathologies, can be interesting.

Key words: Voice Handicap Inventory, total laryngectomy, spasmodic dysphonia, voice quality, quality of life



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

Resumen

El *Voice Handicap Inventory/Index* (VHI) es un instrumento difundido para medir la calidad de vida relacionada con los trastornos de la voz. Sin embargo, la literatura muestra que el VHI no es apropiado para comparar distintas enfermedades. Nosotros intentamos entender el punto de vista personal del paciente que respondía agregando a cada ítem del VHI una medida de su importancia. Por ende, proponemos un factor de ponderación/corrección que parece facilitar la comparación de las enfermedades. Dado que el apoyo financiero gubernamental o de los terceros pagadores a menudo se basa en tablas y figuras, puede ser de interés disponer de una herramienta que compare la gravedad de estos trastornos, es decir, las diferentes categorías de las enfermedades de la voz.

Palabras clave: Voice Handicap Inventory, larigectomía total, disfonía espasmódica, calidad de la voz, calidad de vida

Introducción

El *Voice Handicap Index* (VHI), desarrollado por Jacobson y col., es un instrumento bien conocido para medir el efecto discapacitante psicossocial de un trastorno de la voz según es percibido por el paciente. Cubre tres dominios: el físico, el emocional y el funcional.¹ Es un instrumento que evalúa la calidad de vida propia de la enfermedad y consiste en un cuestionario que comprende 30 tópicos (10 en cada dominio), que reciben una puntuación de 0 a 4, con un puntaje máximo de 120. Cuanto más alto es el puntaje, mayor es el efecto discapacitante producido por el trastorno de la voz.

Muchos autores han analizado los resultados del VHI en distintos grupos de enfermedades de la voz.²⁻⁹ Parece que los resultados promedio del VHI varían considerablemente entre distintas enfermedades de la voz e incluso dentro de la misma dolencia. Lo último fue demostrado por dos publicaciones referentes al VHI en la disforia de sexo. T'Sjoen y col. comunicaron un puntaje del VHI en transexuales hombre a mujer de 12 [mediana 12 (6-31)], mientras que Orloff y col. comunicaron un puntaje de 48 (media).^{7,8} T'Sjoen y col. contactaron a 107 transexuales que se habían sometido a su cirugía de reasignación de sexo por lo menos un año antes. El estudio consistió en la aplicación del VHI y una evaluación hormonal. Dieciséis transexuales

no quisieron participar del estudio y 30 se perdieron en el seguimiento. Trece llenaron el cuestionario pero no realizaron el análisis de sangre. Por lo tanto, el VHI se aplicó a 48 transexuales (28 hombre a mujer y 20 mujer a hombre). El puntaje total mediano del VHI fue de 12 para el grupo de transexuales hombre a mujer y de 4 para el grupo de transexuales mujer a hombre. En ese estudio sólo 6 (de 28) transexuales hombre a mujer recibieron cirugía de la voz para elevar el tono. Ninguno de los transexuales mujer a hombre recibió fonocirugía.

Orloff y col. aplicaron el VHI 3 meses después de la fonocirugía adicional en 13 transexuales de 31 que no estaban satisfechos con la cirugía anterior. El puntaje bajo del VHI en la publicación de T'Shoen y col. puede ser explicado al menos parcialmente por la heterogeneidad de la población en estudio. Los autores no realizaron análisis separados de los 6 transexuales que recibieron fonocirugía porque el número era pequeño. Sin embargo, en relación con la mediana y la variabilidad del grupo total hombre a mujer, estos puntajes no indican ninguna discapacidad ni minusvalía real, en oposición a los resultados de Orloff y col. Aunque estos autores probablemente seleccionaron sólo los casos peores, el puntaje total posoperatorio de VHI indica aún un efecto discapacitante grave.

Esto confirma el hecho de que el VHI es muy variable entre las enfermedades y en cada una de ellas.

Jacobson y col. y Benninger y col. demostraron que un cambio de 18 puntos (diferencia del 15%) en el puntaje total de VHI y un cambio de 8 puntos (diferencia del 6%) en el puntaje de un dominio reflejaban un cambio importante.^{1,6,10} Hakkesteegt y col. estudiaron la reproducibilidad

Recepción: 19/3/2007 - Aprobación: 20/10/2007

Primera edición, www.siic.salud.com: 14/2/2008

Enviar correspondencia a: Mieke B. J. Moerman, Institute of Phoniatrics, University Medical Centre Utrecht, 3508 GA, Utrecht, Países Bajos
mieke.moerman@tiscali.be

de la traducción holandesa del VHI en 104 pacientes (56 hombres, 48 mujeres) con un intervalo medio de 13 días. Estos autores computaron que una diferencia de 14 puntos en el puntaje total es significativa para un cambio en la voz.⁹ Estas publicaciones recomiendan el uso del VHI en un seguimiento longitudinal para documentar el efecto de la terapia.

Los datos de nuestra investigación sugieren que el VHI sólo es apropiado para el seguimiento longitudinal y no para comparar distintas enfermedades.¹⁰ En este estudio computamos el VHI en las voces de sustitución y comparamos los resultados con los datos de la literatura. Esto demostró que el puntaje total promedio, según fue comunicado por pacientes con laringectomía total, de los cuales la mayoría utilizaba un dispositivo traqueoesofágico, era casi significativamente inferior comparado con los puntajes promedio comunicados por pacientes con diagnóstico de disfonía espasmódica y parálisis unilateral de cuerdas vocales en un grupo poblacional laboral.

Los puntajes en los dominios fueron *significativamente* menores para el grupo con laringectomía en comparación con el grupo con disfonía espasmódica. En base a las cifras aisladas esto sugeriría un mejor resultado autoevaluado del tratamiento de la disfonía espasmódica con una laringectomía total!

Por supuesto, la reducción del puntaje del VHI de los pacientes con disfonía espasmódica al realizar una laringectomía total está en contra de todo razonamiento correcto y del instinto clínico. Sin embargo, como en la actualidad la "medicina basada en la evidencia" sirve de fundamento para fines económicos y de reembolso, las cifras se vuelven aun más importantes, pero también peligrosas.

Es muy probable que esta discrepancia notable sea causada por la distinta percepción individual de la calidad de vida relacionada con la voz.

Ha sido bien documentado que la medición de la calidad de vida en los pacientes con cáncer y otras enfermedades (potencialmente mortales) puede conducir a resultados paradójicos y contrarios a la intuición.^{11,12} La confrontación con una enfermedad y su evolución tiene un efecto variable en los criterios y valores propios de cada paciente y en su conceptualización de la calidad de vida. Un paciente puede y a menudo hará cambios en su autoevaluación, con el uso de diferentes estándares de medición, valores personales cambiados y un punto de vista diferente sobre ciertos aspectos de su calidad de vida. Esto ha sido denominado "desplazamiento de la respuesta", lo que conduce a consideraciones sumamente personalizadas y en gran parte desconocidas en un paciente cuando responde un cuestionario sobre calidad de vida.

El concepto de calidad de vida (CV) y de CV relacionada con la salud presenta a los investigadores varios problemas cuando se investigan herramientas psicométricas válidas y confiables.^{13,14} Uno de estos problemas es la poca sensibilidad de los cuestionarios de CV al marco particular de referencia de un participante o población de pacientes específicos en un contexto dado. Obtener ideas sobre el punto de vista personal de los que responden puede conducir a construir un "factor de corrección".

Por ejemplo, si una persona que responde considera sus problemas de la voz sólo como muy leves en comparación con otras dificultades que experimenta por su enfermedad, puede comunicar sólo un pequeño efecto de esos problemas sobre la calidad de vida. En otras palabras, podemos subvalorar los efectos de su problema en la voz, en comparación con un paciente que no tiene ninguna otra dificultad en su vida excepto un problema en la voz. Una

corrección para estas diferentes evaluaciones personales podría conducir al mejor conocimiento de los valores obtenidos en el cuestionario.¹³ Esto puede equilibrar los puntajes del VHI y tal vez facilitar la comparación de diferentes enfermedades y diferente gravedad de la enfermedad.

Como los hechos y las cifras se utilizan a menudo en las instituciones gubernamentales para la toma de decisiones de apoyo económico, puede ser interesante crear un método preciso para comparar las enfermedades. El objetivo de esta investigación es dilucidar el efecto de un factor de "corrección" sobre el puntaje del VHI estimado por el propio paciente, y basado en una autoevaluación de la importancia relativa de cada tópico, según lo experimenta el paciente.

Pacientes y métodos

Nosotros adaptamos el VHI al agregar a cada ítem una medida de su importancia: "¿Qué importancia piensa usted que tiene este problema, independientemente de la frecuencia con la cual lo experimenta en su vida cotidiana?" Asimismo, esta pregunta adicional tiene que recibir una puntuación de 0 (sin importancia en absoluto) hasta 4 (extremadamente importante). Esto conduce a un puntaje máximo de 120.

Treinta y dos de los pacientes con laringectomía total (26 hombres, 6 mujeres) y 22 de los pacientes con disfonía espasmódica (10 hombres, 12 mujeres) llenaron esta versión adaptada del VHI. El cuestionario se llenó en el hogar, se envió por correo regular o fue llenado en la sala de espera en ocasión de un control médico.

La laringectomía total se debía haber realizado más de un año atrás y el criterio de inclusión para la disfonía espasmódica era un tratamiento exitoso previo con toxina botulínica. En la última población el cuestionario se llenó inmediatamente antes de una nueva inyección de toxina botulínica. La edad media del grupo con laringectomía fue de 65 años (46-83) y la del grupo con disfonía espasmódica de 63 años (46-80). La rehabilitación del habla en el grupo con laringectomía total se realizó con un botón traqueoesofágico.

Resultados

Los puntajes totales del VHI en el grupo con laringectomía total variaron entre 41 y 98; media: 68. En el grupo con disfonía espasmódica obtuvimos un puntaje total de 75 (54-94) cuando la voz estaba en el peor momento (coincide inmediatamente antes de una nueva inyección) y de 53 (23-80) cuando la voz está en el mejor momento (coincide con días/semanas después de la inyección de

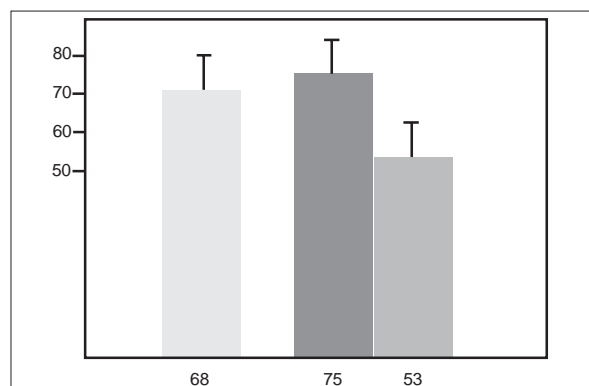


Figura 1. Puntajes totales del VHI para (de izquierda a derecha) el grupo con laringectomía total (claro), el grupo con disfonía espasmódica en su peor condición (oscuro) y el grupo con disfonía espasmódica en su mejor condición.

toxina botulínica). La Figura 1 muestra los puntajes totales y la Figura 2 los puntajes por dominio. Para nuestro análisis consideramos los puntajes para el grupo de disfonía espasmódica con la voz en el peor momento. Los puntajes de la "medida de la importancia" se muestran en la Figura 3.

Discusión

La Figura 1 muestra que los puntajes de los pacientes con laringectomía total disminuyen en los dominios físico y emocional en comparación con los pacientes con disfonía espasmódica. Es probable que los pacientes con larin-

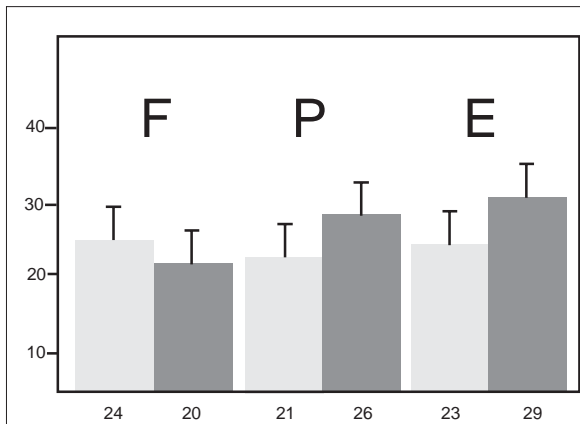


Figura 2. Puntajes de los dominios para el grupo con laringectomía total (claro) y el grupo con disfonía espasmódica (oscuro).

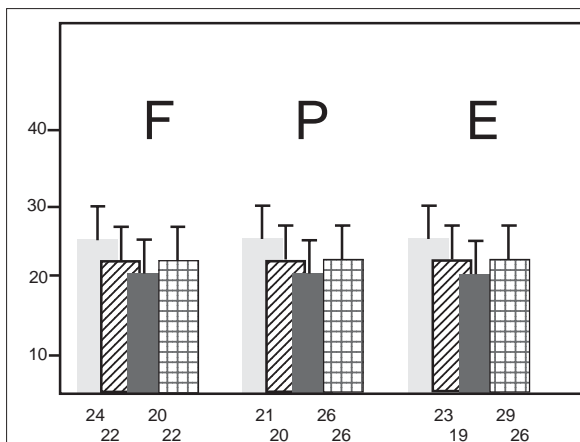


Figura 3. Puntajes de la pregunta adicional: "¿qué importancia piensa usted que tiene este problema, independientemente de la frecuencia con la cual lo experimenta?".

gectomía total experimenten mayor invalidez funcional (por ejemplo, debido a la presencia de un traqueostoma o a las consecuencias de una disección cervical) y agreguen menos importancia al efecto discapacitante relacionado con la voz en el dominio físico y emocional.

Schuster y col. coinciden con esto: los autores examinaron 25 pacientes con laringectomía total para detectar sus estrategias de afrontamiento y los efectos que tenía su enfermedad sobre sus vidas.¹⁵ Arribaron a la conclusión de que el reemplazo de la voz era menos problemático que el dolor o las dificultades para ingerir los alimentos. La gravedad de la enfermedad propiamente dicha, es decir la presencia o recidiva final del proceso maligno parece tener más importancia para el bienestar físico y emocional.

Los pacientes con disfonía espasmódica, por el contrario, funcionan bastante bien y tienen un puntaje menor en el dominio funcional, pero agregan más "importancia" en el dominio físico y emocional.

Los puntajes para la "medida de importancia" casi coinciden con los puntajes de los dominios, lo que confirma la percepción diferente de los elementos físico y emocional (Figura 3). Los pacientes con laringectomía total y los pacientes con disfonía espasmódica agregan igual importancia a los elementos físicos y emocionales, pero los pacientes con disfonía espasmódica agregan más importancia a los aspectos físicos y emocionales en comparación con los sometidos a laringectomía total.

Con el fin de minimizar la influencia de la opinión personal de quien responde, propusimos un factor de corrección: $\text{puntaje } S + (40 - \text{puntaje } B)/2$, donde:

S = puntaje total para el subgrupo por tóxico,

B = puntaje para el factor de importancia,

40 = puntaje máximo para "factor de importancia" por subgrupo de tópicos.

Aceptamos que este factor de corrección puede ajustarse a las diferencias en los puntajes de importancia en los dos grupos, lo que conduce a puntajes corregidos que facilitan la comparación final entre las enfermedades. Llegamos a la conclusión de que la fórmula para la corrección en este momento es arbitraria, pero creemos que es útil para comparar enfermedades diferentes en relación con la calidad de vida.

La aplicación del factor de corrección conduce a diferentes puntajes en los dominios (Figura 4). Los puntajes sólo cambian muy poco en el subgrupo con laringectomía total, en contraposición con el grupo con disfonía

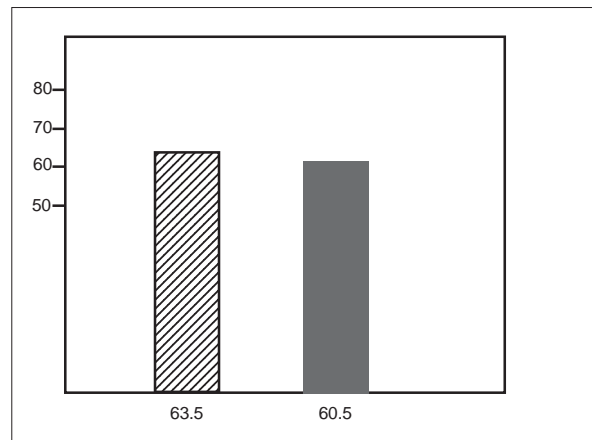


Figura 4. Puntajes del VHI después de aplicar un factor de ponderación. Grupo con laringectomía total (claro); grupo con disfonía espasmódica (oscuro).

espasmódica, en el que los puntajes claramente disminuyen para los dominios físico y emocional. Esto sugiere que el grupo con disfonía espasmódica sobreestima los aspectos físico y emocional. Podría ser que sea menos probable la influencia de los valores personales y subjetivos en el dominio funcional en estos dos grupos. El dominio físico y emocional puede representar aspectos de la calidad de vida que son más influidos por una sobreestimación o subestimación personal en relación con las diferencias entre estos dos grupos.

Al considerar los puntajes totales del VHI después de aplicar el factor de corrección, el grupo con disfonía espasmódica tiene ahora puntuaciones inferiores a las del grupo con laringectomía total, pero la diferencia no resultó significativa.

Conclusión

Al agregar una escala de importancia de 5 puntos a todos los tópicos individuales del VHI, introdujimos una me-

didia idiográfica de la calidad de vida relacionada con la voz, que tiene en cuenta el significado y los criterios subjetivos del paciente.

La aplicación de un factor de ponderación para comparar la laringectomía total y la disfonía espasmódica conduce

a puntajes que se adecuan mejor a nuestro instinto clínico. Esperamos encontrar un "factor de corrección" para una determinación más válida de una calidad de vida subjetiva del paciente, y por ende para facilitar la comparación entre las categorías de estas enfermedades.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2008
www.siic.salud.com

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

Bibliografía

1. Jacobson BH, Johnson A, Grywalski C, et al. The voice handicap index (VHI): Development and validation. *American Journal of Speech-Language Pathology* 6:66-70, 1997.
2. Rosen CA, Murry T, Zinn A, Zullo T, Sonbolian M. Voice Handicap Index change following treatment of voice disorders. *Journal of Voice* 14:619-623, 2000.
3. Benninger MS, Ahuja AS, Gardner G, Grywalski C. Assessing outcomes for dysphonic patients. *Journal of Voice* 12:540-550, 1998.
4. Murry T, Rosen CA. Occupational voice disorders and the Voice Handicap Index. In: Dejonckere PH (ed.). *Occupational voice -care and cure*. Kugler publications, The Hague, The Netherlands, pp. 113-128, 2001.
5. Courey MS, Garrett CG, Billante CR, et al. Outcomes assessment following treatment of

- spasmodic dysphonia with botulinum toxin. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 109:819-822, 2000.
6. Benninger MS, Gardner G, Grywalski C. Outcomes of botulinum toxin treatment for patients with spasmodic dysphonia. *Arch Otolaryngol Head and Neck Surgery* 127:1083-1085, 2001.
7. T'Sjoen G, Moerman M, Van Borsel J, et al. Impact of voice in transsexuals. *International Journal of Transgenderism* 9:1-7, 2006.
8. Orloff LA, Mann AP, Damrose JF, Goldman SN. Laser-assisted voice adjustment (LAVA) in transsexuals. *Laryngoscope* 116(4):655-60, 2006.
9. Hakkesteeft MM, Wieringa MH, Gerritsma EJ, Feenstra L. Reproducibility of the Dutch version of the Voice Handicap Index. *Folia Phoniatr Logop* 58:123-138, 2006.
10. Moerman, M, Martens, JP, Dejonckere, P. Application of the voice handicap index in 45 patients with substitution voicing after total laryngectomy. *Eur Arch ORL* 261(8):423-8, 2004.

11. Sprangers MAG, Schwartz CE. Integrating response shift into health-related quality of life research: a theoretical model. *Soc Sci & Med* 48:1507-1515, 1999.
12. Holzner B, Kemmler G, Cella D, et al. Normative data for functional assessment of cancer therapy. *Acta Oncologica* 43:153-160, 2004.
13. Stenner PHD, Cooper D, Skevington SM. Putting the Q into quality of life; the identification of subjective constructions of health-related quality of life using Q methodology. *Social Sciences & Medicine* 57:2161-2172, 2003.
14. Crosby RD, Kolotin RL, Williams GR. Defining clinically meaningful change in health-related quality of life. *J Clinical Epidemiology* 56:395-407, 2003.
15. Schuster M, Hoppe U, Kummer P, Eysholdt U, Rosanowski F. Krankheitsbewältigungsstrategien laryngektomierter Patienten. *HNO* 51:337-343, 2003.

Avaliação dos resultados do tratamento cirúrgico de pacientes portadoras de endometriose infiltrativa profunda

Evaluation of the results of surgical treatment of patients with deep infiltrating endometriosis



Winny Hirome Takahashi, Columnista Experta de SIIC
Mestranda em Ginecologia e Obstetria, Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira", HSPE, FMO, San Pablo, Brasil

Reginaldo Coelho Guedes Lopes, Doutor em Ginecologia e Obstetria, HSPE, FMO, San Pablo, Brasil

Hosana Karinne de Marathoan Souza Martins e Castello Branco, Especialista em Ginecologia e Obstetria, HSPE, FMO, San Pablo, Brasil

Walid Makin Fahmy, Especialista em Ginecologia e Obstetria, HSPE, FMO, San Pablo, Brasil


Ana Maria Pereira Gomes, Especialista em Ginecologia e Obstetria, HSPE, FMO, San Pablo, Brasil

Daniella de Batista Depes, Mestre em Ginecologia e Obstetria, HSPE, FMO, San Pablo, Brasil

Abstract

Purpose: to evaluate the results of a group of patients with deep infiltrating endometriosis that were treated with surgery at the Gynecological Endoscopy Service of the Hospital do Servidor Público Estadual «Francisco Morato de Oliveira», São Paulo, Brazil. **Methods:** a retrospective analysis was accomplished with data from the records. We present 23 patients treated between October 1999 and September 2006. Patients' mean of age was 38.2 years. Eighteen patients (78.3%) were caucasian and 5 (21.7%) were afroamerican descendents. Nine (39.1%) patients had never been pregnant, and the parity ranged from 0 to 3 (mean of 1.0). The average follow-up period was 34.8 months (ranged from 8 to 71). The main preoperative symptoms were: dysmenorrhea in 19 (82.6%), deep dyspareunia in 15 (65.2%), infertility in 6 (26.1%), non-cyclic pelvic pain in 6 (26.1%), tenesmus in 5 (21.7%), constipation in 5 (21.7%), low urinary symptoms in 4 (17.4%) and rectal bleeding in three (13%). **Results:** From 23 patients, 18 had laparoscopic surgery, 3 had laparotomy and 2 were submitted to cystoscopic transurethral resection. The major lesions were: rectovaginal septum in 17 (73.9%), cul-de-sac obliteration in 10 (43.5%), uterosacral ligaments in 8 (34.8%), sigmoid and rectum in 6 (26.1%) each and bladder in 5 (21.7%). Dyspareunia was associated with cul-de-sac obliteration ($p = 0.02$) and low urinary symptoms with lesion in bladder ($p = 0.02$). All patients had histological examination compatible with endometriosis. The size of the lesions ranged from 4 to 40 mm (mean of 21.5 mm). The major early post-operative complications were bowels' lesions in 2 patients (8.6%). Dysmenorrhea and deep dyspareunia had significant relief by surgery ($p < 0.05$). **Conclusion:** The advances of surgery technique made laparoscopy a relatively safe procedure and a reference to surgical treatment of deep infiltrating endometriosis, with improvement of pain symptoms.

Key words: deep infiltrating endometriosis, treatment outcome

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

Recepción: 28/12/2007 - Aprobación: 28/5/2008
Primera edición, www.siiisalud.com: 8/7/2008

Enviar correspondencia a: Winny Hirome Takahashi. Hospital do Servidor Público Estadual "Francisco Morato de Oliveira", HSPE, FMO, 04041-053, San Pablo, Brasil wy1980@hotmail.com

Resumo

Objetivo: Avaliar (evaluar) os resultados obtidos (logrados) em um grupo de pacientes com diagnóstico de endometriose infiltrativa profunda (EIP) submetidas (sometidas) a tratamento cirúrgico (quirúrgico) no Hospital do Servidor Público Estadual «Francisco Morato de Oliveira», São Paulo, Brasil. **Casística e métodos:** Estudo retrospectivo com análise dos casos através de levantamento de seus (investigación de sus) registros em prontuários (historias clínicas). Foram incluídas 23 pacientes operadas entre outubro de 1999 e setembro de 2006. A média de idade das pacientes foi de 38.2 anos. Dezoito pacientes (78.3%) eram brancas (caucásicas) e 5 (21.7%) eram negras. Nove pacientes (39.1%) eram nuligestas e a paridade variou de 0 a 3, com média de 1.0. O tempo de seguimento das pacientes variou de 8 a 71 meses, com média de 34.8. Os principais sintomas pré-operatórios foram a dismenorréia em 19 pacientes (82.6%), seguida da dispareunia de profundidade em 15 (65.2%), infertilidade em 6 (26.1%), dor pélvica acíclica em 6 (26.1%), tenesmo em 5 (21.7%), obstipação (constipación) em 5 (21.7%), sintomas urinários em 4 (17.4%) e enterorragia em 3 (13%). **Resultados:** Das 23 pacientes analisadas, 18 foram submetidas a tratamento cirúrgico laparoscópico, 3 por laparotomias e 2 com ressecção cistoscópica transuretral. Os principais locais de EIP nos achados (hallazgos) cirúrgicos foram: septo retovaginal em 17 (73.9%), bloqueio de fundo de saco (bloqueo de fondo de saco) posterior em 10 (43.5%), ligamento uterossacro em 8 (34.8%), sigmóide e reto com 6 (26.1%) cada e bexiga em 5 (21.7%). Encontramos relação significativa entre dispareunia e bloqueio de fundo de saco posterior ($p = 0.02$) e entre os sintomas urinários com o acometimento de bexiga ($p = 0.02$). Todas as pacientes tiveram exame (presentaron análisis) anatomopatológico compatível com endometriose, com lesões variando de 4 a 40 mm, média de 21.5. As maiores complicações pós-operatórias imediatas foram peritonite fecal em 2 pacientes (8.6%). A dismenorréia e a dispareunia tiveram melhora significativa no pós-operatório precoce (até 6 meses) e tardio (maior que 6 meses). **Conclusão:** Os avanços técnico-cirúrgicos e a melhora (mejoría) da curva de aprendizado (aprendizaje) fizeram (hicieron) da cirurgia laparoscópica um procedimento seguro e referência para o tratamento cirúrgico da EIP, com significativa diminuição dos sintomas dolorosos no pós-operatório.

Palabras chave: endometriose infiltrativa profunda, resultados do tratamento cirúrgico

Introdução

A endometriose é definida pela presença de tecido (*presencia de tejido*) endometrial (glândulas e/ou estroma) localizado fora (*fuera*) do útero.¹ Endometriose infiltrativa profunda (EIP) é uma forma particular de endometriose definida pela penetração da lesão por mais de 5 mm na superfície peritoneal. Estas lesões são ativas (*son activas*) e fortemente associadas a sintomas pélvicos dolorosos.² Os implantes de EIP pélvica podem envolver os ligamentos uterossacros, região retrocervical, parede vaginal posterior, parede retal anterior, região do septo retovaginal, alças intestinais (*asas intestinales*), bexiga (*vejiga*) e reflexão uterovesical.³ Além disso, a multifocalidade das lesões de EIP é uma de suas maiores (*mayores*) características.⁴

Em 1997, Dornoz afirmou haver três diferentes formas de endometriose na pelve: peritoneal, ovariana e do septo retovaginal, que chamou de «adeniose retovaginal».⁵ A endometriose do septo retovaginal é uma das formas mais graves da EIP. Foi relatada por Sampson em 1927 e definida como um processo aderencial (*de adherencia*) extenso em fundo de saco (*en fondo de saco*), obliterando sua porção (*porción*) inferior e unindo (*uniendo*) el cérvix ou porção inferior do útero ao reto.⁶ Koninckx e Martin (1992) também definiram três tipos de EIP: forma infiltrativa (tipo I), forma retrátil (tipo II) e nódulo do septo retovaginal (tipo III), sendo esta última a forma mais profunda e severa da doença.⁷

A EIP é responsável por dor pélvica acíclica, dismenorréia severa, dispareunia de profundidade, infertilidade, sintomas intestinais e urinários. No trato digestivo, a síndrome retal pode ocorrer com dor retal irradiando para o perineo ou região sacrococcígea, dor à evacuação, tenesmo, sensação de peso anorretal e sangramento retal cíclico.^{3,8} Apesar do tratamento clínico ser uma opção terapêutica, em geral promove apenas melhora parcial ou transitória dos sintomas. A remoção cirúrgica (*remoción quirúrgica*) das lesões tem se mostrado efetiva no alívio (*efectiva en el alivio*) dos sintomas. A endometriose retovaginal com nódulos adenomióticos é melhor tratada com cirurgia devido à relativa ineficiência do tratamento clínico. Recomenda-se o tratamento cirúrgico inicial em mulheres inférteis ou pacientes sintomáticas.^{1,9,10} Em pacientes assintomáticas, com endometriose de septo retovaginal, a progressão da doença ou o aparecimento de sintomas ocorre em menos de 10% dos casos.¹¹ Assim, em pacientes assintomáticas com doença retovaginal isolada a conduta expectante pode ser adotada.

Muitos estudos têm mostrado uma variedade de complicações do tratamento cirúrgico laparoscópico da EIP, desde conversão para laparotomia até fístula retovaginal.^{3,12,13} Contudo, a incidência de complicações maiores permanece relativamente baixa em muitas séries e isto tem aumentado o interesse nos benefícios da cirurgia laparoscópica. A melhora da curva de aprendizado fez com que a cirurgia laparoscópica se tornasse um procedimento cirúrgico seguro, com rápida recuperação pós-operatória e baixa morbidade. Este estudo teve como objetivo avaliar os resultados obtidos em um grupo de pacientes com diagnóstico de EIP, submetidas a tratamento cirúrgico no Hospital do Servidor Público Estadual «Francisco Morato de Oliveira» entre Outubro de 1999 e Setembro de 2006.

Casística e métodos

Foi realizado estudo retrospectivo envolvendo pacientes do Setor de Endoscopia Ginecológica do Serviço de Ginecologia e Obstetrícia do Hospital do Servidor Público

Estadual «Francisco Morato de Oliveira» (HSPE-FMO). Após aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa desta instituição, foi realizada a análise dos casos através de levantamento clínico e epidemiológico de seus registros em prontuários.

Os critérios de elegibilidade foram pacientes sintomáticas, com diagnóstico prévio de endometriose ou com anamnese, exame físico e exames complementares altamente sugestivos de endometriose, e que foram submetidas a tratamento cirúrgico para endometriose infiltrativa profunda com exame anatomopatológico comprobatório.

Foram incluídas 23 pacientes operadas entre outubro de 1999 e setembro de 2006. Destas, 13 (56.5%) tinham cirurgia diagnóstica prévia. Entre os sintomas pré-operatórios, a dismenorréia foi o principal, referida por 19 pacientes (82.6%), seguida da dispareunia de profundidade por 15 (65.2%). Outros sintomas relatados foram infertilidade em seis (26.1%), dor pélvica acíclica em (*dolor pelviano acíclico*) seis (26.1%), tenesmo em cinco (21.7%), obstipação em cinco (21.7%), sintomas urinários em quatro (17.4%), enterorragia em três (13%) e distensão abdominal em uma (4.3%).

O toque vaginal ou retal mostrou alteração (*alteración*) em fundo de saco vaginal posterior em apenas 3 pacientes, com endurecimento ou nodulação palpáveis. Entre os exames complementares realizados destacam-se o CA-125, com valores no pré-operatório variando de 3.6 a 119.8 U/ml, média de 62.7 U/ml.

A ultra-sonografia pélvica transvaginal, com ou sem preparo intestinal, evidenciou endometrioma ovariano em nove pacientes, nódulo ou espessamento retovaginal em seis, mioma uterino em quatro e formação expansiva vesical em duas. Naquelas com suspeita (*Entre aquellas con sospecha*) de acometimento de parede intestinal foram realizados outros exames durante a abordagem diagnóstica como a ultra-sonografia transretal, que foi realizada em duas pacientes com nodulação no septo retovaginal. A retossigmoidoscopia e a colonoscopia foram realizadas em seis pacientes, sendo que em apenas uma delas foi evidenciado lesão em mucosa intestinal. Uma paciente realizou ecocolonoscopia que mostrou lesão em septo retovaginal e outra paciente realizou enema opaco com irregularidade de contornos e baixa elasticidade intestinais, após colonoscopia normal. A cistoscopia foi realizada em quatro pacientes, apresentando lesão que atingia (*alcanzaba*) a mucosa vesical em três delas.

O tempo de seguimento das pacientes variou de 8 a 71 meses, com média de 34.8 meses. A média de idade das pacientes foi de 38.2 anos, variando de 32 a 46 anos. Dezoito pacientes (78.3%) eram brancas e cinco (21.7%) eram negras. A menarca ocorreu com 9 a 15 anos, média de 12.7 anos. Nove pacientes (39.1%) eram nulíparas, 10 (43.5%) nulíparas e a paridade variou de 0 a 3, com média de 1.0.

Foram avaliados o tipo de cirurgia realizada, os achados intra-operatórios, complicações pós-operatórias bem como sintomas pós-operatórios precoces (até 2 meses e até 6 meses de seguimento) e tardios (maior que 6 meses até o último atendimento ambulatorial).

O banco de dados foi elaborado e analisado utilizando-se o programa Epi-Info, versão 3.3.2. Na análise das variáveis foi considerado estatisticamente significativo quando $p < 0.05$.

Resultados

Das 23 pacientes analisadas, 18 foram submetidas a tratamento cirúrgico laparoscópico e destas, em apenas

uma (4.3%) houve necessidade de conversão para laparotomia. A cirurgia laparotômica foi a primeira opção na abordagem cirúrgica de 3 pacientes: a primeira por contra-indicação anestésica, a segunda foi realizada por quadro de abdome agudo obstrutivo e a terceira por decisão da equipe cirúrgica devido a mioma uterino volumoso. A ressecção cistoscópica transuretral foi realizada em duas pacientes, sendo que em uma delas foi necessária a complementação da exérese da lesão por via laparoscópica posteriormente.

A distribuição das pacientes de acordo com o local da lesão de EIP nos achados cirúrgicos foi a seguinte: septo retovaginal em 17 (73.9%); bloqueio de fundo de saco posterior em 10 (43.5%); ligamento uterossacro em 8 (34.8%); sigmóide e reto em 6 (26.1%) cada; ovário unilateral, ovário bilateral, bexiga (*vejiga*) e peritônio foi acometida em 5 (21.7%) cada; íleo, ureter e diafragma em 1 (4.3%) cada. Observa-se a diversidade de localização das lesões, com uma média de 3.1 sítios cirúrgicos diferentes por paciente, o que caracteriza a multifocalidade encontrada na EIP.

Ao relacionarmos o achado cirúrgico com os sintomas pré-operatórios, encontramos relação significativa entre dispáreunia e o bloqueio de fundo de saco posterior ($p = 0.02$). Do mesmo modo, encontramos relação significativa entre os sintomas urinários com o acometimento de bexiga ($p = 0.02$). Não foi encontrada significância entre os outros sintomas pré-operatórios (dismenorréia, obstipação, tenesmo, infertilidade, distensão abdominal e enterorragia) e os outros sítios cirúrgicos.

A Tabela 1 mostra a cirurgia realizada conforme os achados cirúrgicos prévios. Nos casos de lesões multifocais, procedimentos cirúrgicos variados precisaram ser associados em um mesmo tempo cirúrgico.

Tabela 1. Procedimentos cirúrgicos realizados para exérese de lesões endometrióticas.

Procedimentos cirúrgicos*	N
Ressecção de septo retovaginal	16
Histerectomia	5
Anexectomia	4
Ooforoplastia	3
Retossigmoidectomia	3
Ressecção de ligamento útero-sacro	4
Ressecção de lesão vesical	3
Ressecção de lesão vaginal	2
Ressecção isolada de lesão de retossigmóide	2
Ressecção cistoscópica transuretral	2
Enterectomia	1

*Algumas pacientes foram submetidas a mais de um procedimento no mesmo tempo cirúrgico.

Entre as complicações intra-operatórias observou-se lesão de ureter e sigmóide durante procedimento laparoscópico em uma mesma paciente, necessitando de conversão para laparotomia com rafia de lesões e colocação de cateter duplo «J» em ureter. Esta paciente apresentava-se com comprometimento extenso de ligamentos uterossacos e sigmóide, suboclusão ureteral com hidronefrose unilateral além de lesões em peritônio e cúpula diafragmática.

As complicações pós-operatórias mediatas foram: febre em uma paciente (4.3%) sem foco infeccioso definido, com melhora após antibioterapia; peritonite fecal em 2 pacientes (8.6%); trombose venosa profunda em uma paciente (4.3%) e derrame pleural em uma paciente (4.3%). Após o tratamento cirúrgico inicial, três pacientes tiveram nova abordagem cirúrgica precoce: uma ressecção

cistoscópica transuretral com laparoscopia para exérese mais ampla de lesão vesical e duas laparotomias exploradoras por peritonite fecal com rafia de lesão intestinal associada uma a colostomia e a outra a ileostomia.

Durante o seguimento, quatro pacientes necessitaram de tratamento cirúrgico tardio: uma por dor abdominal com achado de cisto de inclusão (*dolor abdominal con hallazgo de quiste de inclusión*), duas reconstruções de trânsito intestinal e uma hernioplastia incisional após laparotomia.

Todas as pacientes tinha exame anatomopatológico compatível com endometriose, com lesões variando de 4 a 40 mm, média de 21.5 mm. Não houve relação significativa entre o tamanho das lesões e sintomas pré-operatórios, bem como complicações pós-operatórias.

A evolução dos sintomas no pós-operatório e sua comparação com os sintomas pré-operatórios encontram-se na tabela 2. Tanto a dismenorréia quanto a dispáreunia tiveram melhora significativa no pós-operatório precoce (até 6 meses) e tardio (maior que 6 meses). Houve melhora significativa do tenesmo no pós-operatório precoce, o que não ocorreu tardiamente. Nenhuma (*Ninguna*) paciente engravidou (*quedó embarazada*) no pós-operatório, porém algumas desistiram de engravidar, o que acarretou queda nos valores de infertilidade. É importante ressaltar que os sintomas urinários ficaram restritos às pacientes com endometriose de bexiga.

Nove pacientes (39.1%) fizeram uso de análogo do GnRH por no mínimo três meses após a cirurgia. Não houve relação significativa entre o uso de análogo pós-operatório e os sintomas e complicações pós operatórias.

Discussão

Segundo Chapron et al (2003), a multifocalidade das lesões na EIP é uma de suas principais características, o que foi evidenciado em nosso estudo com uma média de 3,1 sítios cirúrgicos diferentes por paciente.⁴

Em relação aos sintomas pré-operatórios, houve concordância significativa entre dispáreunia e dismenorréia com o achado cirúrgico de bloqueio de fundo de saco posterior. Também encontramos relação significativa entre sintomas urinários e o acometimento de bexiga. Do mesmo modo, Fauconnier et al (2002) encontraram diferença significativa entre dismenorréia e obliteração de fundo de saco posterior e sintomas urinários baixos e bexiga.

Estes autores também evidenciaram relação entre dispáreunia e lesão em ligamento uterossacro, dor pélvica acíclica e acometimento intestinal e tenesmo e lesão vaginal. Esta relação não foi verificada em nosso estudo¹⁴. Também Chapron et al (2003), analisando apenas o sintoma de dismenorréia, evidenciaram relação significativa desta com a obliteração de fundo de saco posterior.⁴

De um total de 18 pacientes submetidas a tratamento cirúrgico laparoscópico, houve necessidade de conversão em apenas uma paciente (5.6%). Diferentemente, Darai et al (2005) encontraram uma taxa de conversão de 10% e Marpeau et al (2004) de 12.5%. Entre as complicações intra-operatórias, tivemos um caso de lesão inadvertida de reto e outra de ureter identificadas no momento da cirurgia. Donnez et al (1995), analisando 231 pacientes com endometriose retovaginal, tiveram perfuração retal em três (1.3%) e nenhuma lesão ureteral.

Darai et al (2005) avaliando a ressecção laparoscópica colorretal em 40 pacientes, tiveram taxa de 10% de complicações maiores pós-operatórias com três casos de fístula retovaginal e um abscesso pélvico. Em nosso estudo,

Tabela 2. Evolução dos sintomas pré e pós-operatórios.

Sintomas	Pré-operatório	Até 2 meses	Até 6 meses	Tardio (> 6 meses)
Dismenorréia	19 (82.6%)	1 (4.5%)	0*	4 (17.4%)*
Dispareunia	15 (65.2%)	1 (4.5%)	5 (22.7%)*	5 (21.7%)*
Dor pélvica acíclica	6 (26.1%)	2 (9.1%)	2 (9.1%)	9 (39.1%)
Distensão abdominal	1 (4.3%)	0	2 (9.1%)	1 (4.3%)
Obstipação	5 (21.7%)	1 (4.5%)	3 (13.6%)	4 (17.4%)
Tenesmo	5 (21.7%)	1 (4.5%)	0*	4 (17.4%)
Enterorragia	3 (13%)	0	0	0
Infertilidade	6 (26.1%)	1 (4.5%)	3 (13.6%)	2 (8.7%)
Sintomas urinários	4 (17.4%)	1 (4.5%)	1 (4.5%)	2 (8.7%)

*p < 0.05.

verificando as complicações pós-operatórias maiores, ocorreram dois casos (8.6%) de peritonite fecal com necessidade de nova abordagem cirúrgica.

No seguimento de nossas pacientes, encontramos no pós-operatório (tanto precoce quanto tardio) uma melhora significativa da dismenorréia e da dispareunia. Estes sintomas são mais específicos e relacionados às alterações anatômicas tratadas durante as cirurgias. Também vários autores relataram melhora significativa das queixas dolorosas no pós-operatório. Wood et al (1993) já haviam re-

ferido melhora significativa da dismenorréia, dispareunia e dor à evacuação após abordagem cirúrgica da lesão (*al evacuar luego del abordaje quirúrgico de la lesión*) em fundo de saco posterior. Também Chapron et al (1996) evidenciaram melhora dos sintomas dolorosos após tratamento cirúrgico de EIP em ligamento uterossacro. Do mesmo modo, Darai et al (2005) referem melhora significativa da dismenorréia, dispareunia, dor pélvica acíclica e dor à evacuação após ressecção colorretal.

Apesar do sintoma de tenesmo também ter apresentado melhora significativa no pós-operatório precoce neste estudo, este e outros sintomas gerais como distensão abdominal e obstipação são característicos (*son no característicos*), podendo ser atribuídos a outras anormalidades associadas, desde dieta irregular até presença de aderências pélvicas (*adherencias pelvianas*).

Assim, os avanços técnico-cirúrgicos e a melhora da curva de aprendizado fizeram da cirurgia laparoscópica um procedimento seguro e de referência para o tratamento cirúrgico da EIP. É imperativo que toda terapêutica seja individualizada, procurando primordialmente o alívio da dor em pacientes sintomáticas e promoção da fertilidade, com melhora na qualidade de vida dessas mulheres.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2008
www.siic.salud.com

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

Bibliografía

- Kennedy S, Bergqvist A, Chapron C, D'Hooghe T, Dunselman G, Greb R, et al. ESHRE guideline for the diagnosis and treatment of endometriosis. Hum Reprod 20(10):2698-2704, 2005.
- Chapron C, Fauconnier A, Dubuisson JB, Barakat H, Vieira M, Breart G. Deep infiltrating endometriosis: relation between severity of dysmenorrhoea and extent of disease. Hum Reprod 18(4):760-6, 2003.
- Emmanuel KR, Davis C. Outcomes and treatment options in rectovaginal endometriosis. Curr Opin Obstet Gynecol 17(4):399-402, 2005.
- Chapron C, Fauconnier A, Vieira M, Barakat H, Dousset B, Pansini V, et al. Anatomical distribution of deeply infiltrating endometriosis: surgical implications and proposition for a classification. Hum Reprod 18(1):157-61, 2003.
- Nisolle M, Donnez J. Peritoneal endometriosis, ovarian endometriosis, and adenomyotic nodules of the rectovaginal septum are three different entities. Fertil Steril 68(4):585-96, 1997.
- Sampson JA. Peritoneal endometriosis due to menstrual dissemination of endometrial tissue into the peritoneal cavity. Am J Obstet Gynecol 14:422-69, 1927.

- Koninckx PR, Martin DC. Deep endometriosis: a consequence of infiltration or retraction or possibly adenomyosis externa? Fertil Steril 58:924-28, 1992.
- Anaf V, Simon P, El Nakadi I, Fayt I, Buxant F, Simonart T, et al. Relationship between endometriotic foci and nerves in rectovaginal endometriotic nodules. Hum Reprod 15(8):1744-50, 2000.
- Donnez J, Pirard C, Smets M, Jadoul P, Squifflet J. Surgical management of endometriosis. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 18:329-48, 2004.
- Vercellini P, Frontino G, Pietropaolo G, et al. Deep endometriosis: definition, pathogenesis, and clinical management. J Am Assoc Gynecol Laparosc 11:153-61, 2004.
- Fedele L, Bianchi S, Zanconato G, Raffaelli R, Berlanda N. Is rectovaginal endometriosis a progressive disease? Am J Obstet Gynecol 191(5):1539-42, 2004.
- Darai E, Thomassin I, Barranger E, Detchev R, Cortez A, Houry S, et al. Feasibility and clinical outcome of laparoscopic colorectal resection for endometriosis. Am J Obstet Gynecol 192(2):394-400, 2005.
- Donnez J, Nisolle M, Casanas-Roux F, Bassil S,

- Anaf V. Rectovaginal septum, endometriosis or adenomyosis: laparoscopic management in a series of 231 patients. Hum Reprod 10(3):630-5, 1995.
- Fauconnier A, Chapron C, Dubuisson JB, Vieira M, Dousset B, Bréart G. Relation between pain symptoms and the anatomic location of deep infiltrating endometriosis. Fertil Steril 78(4):719-26, 2002.
- Marpeau O, Thomassin I, Barranger E, Detchev R, Bazot M, Darai E. Laparoscopic colorectal resection for endometriosis: preliminary results. J Gynecol Obstet Biol Reprod 33:600-06, 2004.
- Chapron C, Dubuisson JB. Laparoscopic treatment of deep endometriosis located on the uterosacral ligaments. Hum Reprod 11(4):868-73, 1996.
- Wood C, Maher P, Hill D. Laparoscopic removal of endometriosis in the pouch of Douglas. Aust NZ J Obstet Gynaecol 33(3):295-9, 1993.
- Chapron C, Fauconnier A, Dubuisson JB, Barakat H, Vieira M, Breart G. Deep infiltrating endometriosis: relation between severity of dysmenorrhoea and extent of disease. Hum Reprod 18(4):760-6, 2003.

Estudio prospectivo sobre factores de riesgo de infección nosocomial después de cirugía cardíaca pediátrica

Risk factors of nosocomial infections after pediatric cardiac surgery. Prospective study



Luis Alberto Bravo Pérez de Ordaz,
Columnista Experto de SIIC
Médico, Unidad de Cuidados Intensivos Cardiovasculares
Quirúrgica, Cardiocentro Pediátrico William Soler, La Habana,
Cuba

Eugenio Selman-Houssein Sosa, Especialista de Segundo Grado en Cirugía
Cardiovascular, Doctor en Ciencias Médicas, Cardiocentro Pediátrico William
Soler, La Habana, Cuba

Yosnaybi Miranda Pérez, Licenciada en Enfermería, Cardiocentro Pediátrico
William Soler, La Habana, Cuba

Maritza Oliva Pérez, Especialista de Segundo Grado en Bioestadística, Centro
Nacional de Perfeccionamiento Técnico y Profesional "Fermin Valdés
Domínguez", La Habana, Cuba

Abstract

Objective: to assess the influence of risk factors on the development of nosocomial infections in patients subjected to cardiac surgery. **Design:** A prospective, 1 year study. **Setting:** A pediatric cardiac surgery service, national referral center. **Subjects:** All patients who underwent cardiac surgery from January 1, 2006, to December 31, 2006 were enrolled, except patients who died the first 48 hours after surgery or those with evidence of infection at or not survived. **Interventions:** None. **Measurement and main results:** Preoperative, intraoperative and postoperative variables were compared between patients who developed nosocomial infections and those patients who did not. Out of 228 patients, 26 (11.4%) developed at least one episode of nosocomial infections. The main risk factors were: parenteral nutrition [RR: 27.8 (95% CI: 9.4-81.7)], category 4 of RACHS-1 score [RR: 17 (95% CI: 3.17-91.27)], tracheal reintubation [RR: 10.3 (95% CI: 3.3-32.4)], preoperative antibiotic use [RR: 9.0 (95% CI: 2.1-38.5)], blood products transfusion > de 50 ml/kg [RR: 7.9 (95% CI: 3.3-18.9); $p = 0.000$], urinary catheter = 7 days [RR: 6.7 (95% CI: 3.4-13.4); $p = 0.002$], central venous catheter = 7 days [RR: 5.7 (95% CI: 2.7-12.2); $p = 0.004$], and aortic clamp time > 100 minutes [RR: 5.0 (95% CI: 2.2-11.5); $p = 0.018$]. **Conclusions:** Parenteral nutrition, high score of RACHS-1, tracheal reintubation, preoperative antibiotic therapy and massive transfusion were the variables associated with the higher risks of nosocomial infections.

Key words: nosocomial infections, risk factors, cardiac surgery



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

Resumen

Se realizó un estudio prospectivo, observacional, analítico con el objetivo de evaluar la influencia de determinados factores sobre el desarrollo de infecciones nosocomiales en pacientes sometidos a cirugía cardíaca en el Cardiocentro Pediátrico William Soler durante 2006. Fueron estudiadas variables preoperatorias, intraoperatorias y posoperatorias en los grupos de pacientes con infección nosocomial y sin infección nosocomial. De 228 pacientes, 26 (11.4%) presentaron 43 episodios de IN (tasa de episodios de IN = 18.9). Los principales factores de riesgo fueron: nutrición parenteral, [OR: 27.8 (IC 95%: 9.4-81.7)], categoría 4 de RACHS-1 [RR: 17 (IC 95%: 3.17-91.27)] reintubación traqueal [OR: 10.3 (IC 95%: 3.3-32.4)], antibioticoterapia preoperatoria [OR: 9.0 (IC 95%: 2.1-38.5)], volumen de hemoderivados > de 50 ml/kg [RR: 7.9 (IC 95%: 3.3-18.9); $p = 0.000$], sonda vesical = 7 días [RR: 6.7 (IC 3.4-13.4); $p = 0.002$], catéter venoso central = 7 días [RR: 5.7 (IC 95%: 2.7-12.2); $p = 0.004$] y tiempo de pinzamiento aórtico > de 100 minutos [RR: 5.0 (IC 95%: 2.2-11.5); $p = 0.018$]. La nutrición parenteral, un elevado puntaje de complejidad quirúrgica (RACHS-1), reintubación traqueal, uso de antibioticoterapia preoperatoria y la transfusión masiva de hemoderivados fueron las variables asociadas a los más elevados riesgos de infección nosocomial.

Palabras clave: infección nosocomial, factores de riesgo, cirugía cardíaca

Introducción

Las infecciones nosocomiales (IN) son un problema reconocido e importante de salud en el medio hospitalario por la elevada morbilidad y mortalidad a la que se asocian, que derivan en prolongadas hospitalizaciones y representan además una notable carga económica para el sector sanitario.

Los niños con cardiopatías, tanto congénitas como adquiridas, sometidos a cirugía cardíaca requieren atención

en Unidades de Cuidados Intensivos y están en riesgo de contraer infecciones nosocomiales debido a la agresividad del *bypass* cardiopulmonar, realización de procedimientos invasivos, deterioro hemodinámico, ventilación mecánica prolongada y potencial contaminación con la flora microbiana de las Unidades de Cuidados Intensivos.¹

La elevada morbilidad y mortalidad debido a infección posoperatoria afecta los resultados de la cirugía cardíaca, retrasa la rehabilitación de los pacientes y reduce su calidad de vida.¹

Diversos estudios sobre incidencia de IN realizados en unidades de cuidados intensivos pediátricos (UCIP) señalan las tasas más elevadas entre los pacientes sometidos a cirugía cardiovascular.¹⁻⁴

Recepción: 18/1/2008 - Aprobación: 4/6/2008
Primera edición, www.sicisalud.com: 7/7/2008

Enviar correspondencia a: Luis Alberto Bravo Pérez de Ordaz. Cardiocentro Pediátrico William Soler. San Francisco esquina Perla, Altahabana, Boyeros, La Habana, Cuba
luis.bravo@infomed.sld.cu

Otro enfoque del estudio de las infecciones intrahospitalarias es el relacionado con sus factores de riesgo. La edad menor de 1 año, las cardiopatías cianóticas, el tiempo quirúrgico prolongado, la reintervención por sangrado, el esternón abierto, el empleo de dispositivos invasivos, la transfusión de hemoderivados, la insuficiencia multiorgánica y la estadía prolongada en UCIP han sido identificados como factores de riesgo para IN después de cirugía cardíaca.^{1,5-7}

En el centro se llevó a cabo en 2003 un estudio retrospectivo sobre incidencia y factores de riesgo para la aparición de infecciones nosocomiales después de cirugía cardíaca pediátrica que constató una elevada incidencia de IN (30%) y la presencia de cardiopatías cianóticas, distrés respiratorio y reintervención por sangrado fueron identificados como factores de riesgo independientes para el desarrollo de IN.⁸ Este estudio representó una evaluación preliminar de este problema en nuestra institución.

Teniendo en cuenta los argumentos anteriores realizamos esta investigación con el objetivo de evaluar la influencia de variables preoperatorias, intraoperatorias y posoperatorias en la aparición de infecciones nosocomiales en pacientes sometidos a cirugía cardíaca.

Material y método

Se realizó un estudio prospectivo, observacional, analítico que incluyó a todos los pacientes sometidos a cirugía cardíaca en el Cardiocentro Pediátrico William Soler, durante el período comprendido entre el 1 de enero de 2006 y el 31 de diciembre de 2006.

Criterios de inclusión: Pacientes sometidos a cirugía cardíaca con una supervivencia mayor de 48 horas después de operados.

Criterios de exclusión: Enfermos con evidencia de infección en el momento de la cirugía.

Del total de 238 pacientes, 228 cumplieron los criterios de inclusión, constituyendo la población objeto de estudio empleada en el trabajo.

VARIABLES DEL ESTUDIO

Preoperatorias: edad (meses), sexo, peso (kilogramos), diagnóstico (cardiopatías cianóticas o no cianóticas), estado nutricional (según tablas cubanas de peso para la talla), estancia hospitalaria preoperatoria (días), ventilación mecánica preoperatoria (sí o no), antibioticoterapia preoperatoria (sí o no).

Intraoperatorias: tipo de cirugía (abierta o cerrada), tiempo de circulación extracorpórea (CEC) (minutos), tiempo de pinzamiento aórtico (minutos), categorías de *Risk Adjustment for Congenital Heart Surgery* (RACHS1),⁹ esternón abierto (sí o no).

Posoperatorias: volumen de hemoderivados (ml/kg), sedoanalgesia (días), catéter venoso central (días), sonda vesical (días), nutrición parenteral (sí o no), reintervención (sí o no), reintubación (sí o no).

Las variables preoperatorias e intraoperatorias fueron recolectadas el día de ingreso del paciente en la UCIP procedente del salón de operaciones. El resto de las variables fueron medidas diariamente por los autores del estudio durante la estadía posoperatoria y hasta el momento del alta hospitalaria.

Al equipo médico se le informaron previamente las características del estudio, el método de seguimiento y las variables estudiadas.

Se emplearon los criterios de los *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) de Atlanta, para la definición de infección nosocomial y los sitios de localización.¹⁰

La información se transcribió a una base de datos en formato Excel. Posteriormente, los datos fueron exportados para su análisis al programa estadístico SPSS versión 12.0.

Análisis estadístico

El análisis descriptivo de todas las variables estudiadas se realizó mediante la distribución de frecuencias y medidas de tendencia central (media) y de dispersión en el caso de las variables cuantitativas.

Se realizó un análisis univariado para comparar variables en niños con infección nosocomial y sin ella. Para las variables cuantitativas se empleó la prueba de comparación de medias t de Student considerando valores probabilísticos significativos menores que 0.05. En el caso de las variables cualitativas se empleó el estadígrafo de chi cuadrado y se consideró significativo un valor de $p < 0.05$. En el caso de ser significativo se estimó el riesgo relativo para medir la intensidad de la asociación (RR:) y se tomó como decisión estadística el valor de 1 (RR: > 1).

Resultados

De 228 pacientes estudiados, 26 presentaron al menos un episodio de IN (tasa de pacientes con infección nosocomial = 11.4%). Se diagnosticaron 43 episodios de IN (tasa de episodios de IN=18.9 infecciones por 100 pacientes operados).

La Tabla 1 muestra los resultados del análisis univariado realizado con las variables cuantitativas estudiadas. Los pacientes con infección nosocomial tuvieron significativamente menor edad, fueron sometidos a mayores tiempos

Tabla 1. Asociación de variables cuantitativas con la frecuencia de infección nosocomial.

Variables	Infección nosocomial		Prueba t de Student Valor de p
	No n = 202 media (± DE)	Sí n = 26 media (± DE)	
Edad (meses)	64 (± 52.3)	29 (± 39.7)	0.000
Estadía preoperatoria (días)	11.4 (± 16.6)	9.7 (± 12.4)	0.910
Tiempo de CEC (min.) ^a	88.7 (± 44.9)	136 (± 69.1)	0.000
Tiempo de pinzamiento aórtico (min.) ^a	47 (± 26)	68 (± 32)	0.001
Volumen de hemoderivados (ml/kg)	29.7 (± 46.2)	87.6 (± 78.2)	0.000
Catéter venoso central (días)	1.4 (± 1.4)	4.2 (± 2.3)	0.000
Sonda vesical (días)	0.7 (± 0.9)	3.4 (± 2.6)	0.000
Sedoanalgesia (días)	0.3 (± 0.8)	1.5 (± 1.7)	0.000

^a Sólo para casos de cirugía abierta.

CEC: circulación extracorpórea; DE: desviación estándar; IC: intervalo de confianza.

de CEC y pinzamiento aórtico, recibieron mayor volumen de hemoderivados durante su estancia en UCIP, permanecieron mayor número de días con catéter venoso central, sonda vesical y recibieron sedación o analgesia por mayor número de días que los pacientes que no contrajeron infección nosocomial ($p < 0.01$). Sin embargo, es de destacar que la duración de la estadía preoperatoria fue similar en ambos grupos ($p = 0.91$).

Las variables que mostraron diferencias significativas fueron recodificadas para realizar la estimación de riesgos.

La edad menor de 12 meses [RR: 3.5 (IC 95% 1.7-7.2); $p = 0.001$], el tiempo de CEC $>$ de 150 minutos [RR: 3.5 (IC 95% 1.6-7.5); $p = 0.004$], el tiempo de pinzamiento aórtico $>$ de 100 minutos [RR: 5.0 (IC 95% 2.2-11.5); $p = 0.018$], volumen de hemoderivados $>$ de 50 ml/kg [RR: 7.9 (IC 3.3-18.9); $p = 0.000$], catéter venoso central ≥ 7 días [RR: 5.7 (IC 95% 2.7-12.2); $p = 0.004$] y sonda vesical ≥ 7

Tabla 2. Estimado de riesgos de variables cuantitativas en relación con la infección nosocomial.

Factores	Tasa de infección %		RR (IC 95%)	Valor de p
	Sí	No		
Edad < 12 meses	27.3	7.5	3.5 (1.7-7.2)	0.001
Tiempo de CEC > 150 min.	34.8	9.9	3.5 (1.6-7.5)	0.004
Tiempo de pinzamiento aórtico > 100 min.	60.0	12.1	5.0 (2.2-11.5)	0.018
Uso de hemoderivados > 50 ml/kg	32	5.6	7.9 (3.3-18.9)	0.000
Catéter venoso central e» 7 días	57.1	10.0	5.7 (2.7-12.2)	0.004
Sonda vesical e» 7 días	66.7	9.9	6.7 (3.4-13.4)	0.002
Sedoanalgesia e» 5 días	50	10.7	4.7 (1.6-13.3)	0.065

RR: riesgo relativo; IC: intervalo de confianza; CEC: circulación extracorpórea.

días [RR: 6.7 (IC 95% 3.4-13.4); p = 0.002] mostraron una importante asociación con la presencia de infección nosocomial, como se expone en la Tabla 2.

La sedoanalgesia \geq 5 días, presentó un riesgo de IN de 4.7 (IC 95% 1.6-13.3) en comparación con los no expuestos, aunque esta diferencia no resultó significativa, p = 0.065.

En cuanto al volumen de hemoderivados, entre los pacientes que no lo recibieron sólo el 3.4% presentó IN, los que recibieron hemoderivados a razón de 1 a 50 ml/kg, el 6.7% contrajo IN [RR: 1.98 (IC 95%: 0.4-9)] y los que recibieron más de 50 ml/kg, el 32% presentó IN [RR: 9.4 (IC 95%: 2.3-39.1)].

Tabla 3. Asociación de variables cualitativas con la frecuencia de infección nosocomial.

Variables		Infección nosocomial		Chi cuadrado Valor de p
		No n (%)	Sí n (%)	
Diagnóstico	Cianótica	70 (85.4)	12 (14.6)	0.351
	No cianótica	132 (90.4)	14 (9.6)	
Desnutrición	Sí	40 (81.6)	9 (18.4)	0.140
	No	162 (90.5)	17 (9.5)	
Tipo de cirugía	Abierta	133 (86.4)	21 (13.6)	0.181
	Cerrada	69 (93.2)	5 (6.8)	
Antibioticoterapia preoperatoria ^a	Sí	4 (50)	4 (50)	0.007
	No	198 (90)	22 (10)	
Cierre esternal diferido ^a	Sí	4 (57.1)	3 (42.9)	0.034
	No	198 (89.6)	23 (10.4)	
Nutrición parenteral ^a	Sí	7 (35)	13 (65)	0.000
	No	195 (93.8)	13 (6.3)	
Reintervención ^a	Sí	9 (69.2)	4 (30.8)	0.047
	No	193 (89.8)	22 (10.2)	
Reintubación ^a	Sí	7 (3.1)	7 (3.1)	0.000
	No	195 (91.1)	19 (8.9)	

^a Prueba de Fisher.

La Tabla 3 muestra la asociación de las variables cualitativas con la frecuencia de la infección nosocomial: el uso de antibióticos preoperatorio, el cierre esternal diferido, el uso de nutrición parenteral, la reintervención quirúrgica y la reintubación traqueal, presentaron diferencias significativas entre los pacientes infectados y los no infectados (p < 0.05). Llama la atención que el estado nutricional desfavorable

(desnutrición proteico-calórica) del paciente no tuvo una relación significativa con la presencia de IN.

El estimado de riesgos de variables cualitativas en relación con la IN se presenta en la Tabla 4. El empleo de nutrición parenteral, [OR: 27.8 (IC 95%: 9.4-81.7)], la reintubación traqueal [OR: 10.3 (IC 95%: 3.3-32.4)] y el empleo de antibioticoterapia preoperatoria [OR: 9.0 (IC 95%: 2.1-38.5)] mostraron la más significativa asociación con la existencia de IN.

La Tabla 5 presenta las categorías de riesgo de mortalidad quirúrgica (RACHS-1) en relación con la infección nosocomial. Cuatro pacientes fueron excluidos de la muestra porque los procedimientos quirúrgicos realizados no estaban incluidos en la clasificación de categorías de riesgo. En el período estudiado los pacientes en categorías de riesgo de mortalidad 5 y 6 no cumplieron los criterios de inclusión.

El porcentaje de los pacientes infectados se incrementó a medida que aumentó la complejidad de los procedimientos quirúrgicos. El 50% de los pacientes en la categoría 4 presentaron IN, a diferencia de los niños en la categoría 1,

Tabla 4. Estimado de riesgos de variables cualitativas en relación con la infección nosocomial.

Factores de riesgo	Riesgo relativo	Intervalo de confianza 95%
Nutrición parenteral	27.8	9.4-81.7
Reintubación	10.3	3.3-32.4
Antibioticoterapia preoperatoria	9.0	2.1-38.5
Esternón abierto	6.4	1.3-30.6
Reintervención	3.9	1.1-13.7

donde sólo el 2.9% contrajo IN. Asimismo, el riesgo relativo de IN se incrementó a medida que aumentó la complejidad de los procedimientos quirúrgicos [para la categoría 2 fue de 3.96 (IC 95%: 0.91-17.15), para la categoría 3 fue de 6.94 (IC 95% 1.59-30.27) y para la categoría 4 fue de 17 (IC 95% 3.17-91.27)]. La prueba de chi cuadrado mostró diferencias altamente significativas entre las distintas categorías (p < 0.01).

Discusión

El riesgo de IN está inversamente relacionado con la edad del paciente, como lo demuestran algunos estudios.^{4,10-14} En nuestra investigación, la mayor proporción de pacientes infectados correspondió al grupo menor de 12 meses (27.3%), con un riesgo de IN 3.5 veces superior comparado con el resto de los grupos [RR: 3.5 (IC 95% 1.7-7.2); p = 0.001]. En un estudio realizado por Levy y col.⁵ en una UCIP cardiotorácica de Israel, encontraron que la edad neonatal constituyó un factor de riesgo de IN [OR: 5.89 (IC 95%: 2.96-11.58); p < 0.05].

Observamos, sin embargo, un ligero incremento de la incidencia de IN en el grupo mayor de 120 meses lo que puede ser explicado porque los pacientes operados con mayor edad suelen tener más deterioro clínico dado por el tiempo de evolución de su cardiopatía, y en ocasiones han sido sometidos a varias intervenciones quirúrgicas. No obstante, esta tendencia ha sido informada también en un estudio realizado por Urrea y col.² en una UCIP de Barcelona, quienes encontraron la mayor frecuencia de IN entre niños menores de 1 año (22%), seguida de los niños mayores de 15 años (19.4%).

En cuanto a la duración de la estadía hospitalaria preoperatoria no observamos diferencia significativa del grupo de pacientes infectados con relación a los no infectados. Por el contrario, Valera y col.,⁶ en un estudio sobre

Tabla 5. Asociación de la puntuación RACHS-1 con la infección nosocomial.

RACHS 1	Infección nosocomial		Riesgo relativo (IC 95%)
	No n (%)	Sí n (%)	
1	66 (97.1)	2 (2.9)	1
2	91 (88.3)	12 (11.7)	3.96 (0.91-17.15)
3	39 (79.6)	10 (20.4)	6.94 (1.59-30.27)
4	2 (50)	2 (50)	17.0 (3.17-91.27)
Total	198 ^a (88.4)	26 (11.6)	-

p = 0.004.

RACHS-1: Risk adjustment for congenital heart surgery.

^a cuatro pacientes no clasificados.

Base de comparación: categoría 1.

IN después de cirugía cardíaca pediátrica realizado en Italia, identificaron la estadía preoperatoria mayor de 5 días como factor de riesgo de IN.

Consideramos que la estadía hospitalaria preoperatoria no tiene la misma influencia sobre el paciente como factor de riesgo de IN cuando éste se encuentra hospitalizado en un área de menor riesgo en comparación con las unidades de cuidados críticos, donde predominan los pacientes de menor edad y la flora microbiana se hace más agresiva. Es de señalar que el análisis de la estadía hospitalaria preoperatoria en nuestro estudio no se realizó por grupos de edades o por salas de hospitalización.

El análisis univariado identificó diferencias altamente significativas entre los pacientes infectados con relación a los no infectados en cuanto a los tiempos de CEC y pinzamiento aórtico, hallazgo similar a lo observado por Mrowczynski y col.¹

Además, el tiempo de CEC > de 150 minutos y el tiempo de pinzamiento aórtico > de 100 minutos se acompañaron de un riesgo elevado de IN (RR: 3.5 y 5.0, respectivamente).

Un estudio realizado por Bakshi y col.¹⁵ en la India demostró como factor de riesgo de bacteriemia después de cirugía cardíaca el uso de circulación extracorpórea (OR: 2.0).

El tiempo prolongado de CEC causa síndrome de respuesta inflamatoria sistémica con alteración del endotelio vascular y fuga de líquido y mediadores proinflamatorios al intersticio celular, con depleción del complemento e inmunoparálisis debida, en parte, a altos niveles circulantes de interleuquina-10, que desempeñan un papel en la respuesta antiinfecciosa, especialmente frente a bacterias gramnegativas.^{16,17}

Las transfusiones de sangre han sido reconocidas como un factor de riesgo independiente de eventos adversos que incluyen: infección, complicaciones inmunológicas, insuficiencia múltiple de órganos, y mayor tasa de mortalidad.¹⁸⁻²⁰ Elward y col.,²¹ en un estudio sobre factores de riesgo de neumonía asociada al ventilador, señalaron como predictor independiente de bacteriemia nosocomial el mayor número de transfusiones de glóbulos rojos [OR: 1.2; (IC 95%: 1.1-1.4)].

En la presente investigación, la administración de mayores volúmenes de hemoderivados (50 ml/kg) se asoció a un riesgo de IN de 6.5 [(IC 95% 3.4-12.4); p = 0.000]. En los pacientes infectados el volumen promedio de hemoderivados fue de 87.6 ml/kg contra 29.7 ml/kg en los no infectados. Es de destacar que el riesgo de IN se incrementó a medida que aumentó el volumen de hemoderivados administrados, siendo la incidencia de IN sólo de 3.4% entre los pacientes no transfundidos.

La administración de hemoderivados es una práctica frecuente en nuestro servicio que no sólo está dirigida a la corrección de trastornos hematológicos específicos sino también como parte del tratamiento de alteraciones hemodinámicas, por lo que su impacto en la incidencia de IN está asociado a la gravedad clínica del paciente.

El uso catéteres venosos centrales es un factor extrínseco asociado significativamente con la tasa de IN.^{4,13,22-28} Yogaraj y col.,²⁹ en un estudio sobre bacteriemias nosocomiales en UCIP, determinaron mediante análisis de regresión logística múltiple que los pacientes con bacteriemias primarias fueron más propensos a tener múltiples catéteres venosos centrales [OR: 5.7; (IC 95%: 2.9-10.9)], Asimismo, un estudio de prevalencia de IN en EE.UU., realizado por Grohskopf y col.³⁰ en 2002, identificó como factor de riesgo de IN los catéteres venosos centrales (riesgo relativo [RR]: 4.1; intervalo de confianza [IC 95%] 2.4-7.1).

Almuneef y col.,³¹ de Arabia Saudita, determinaron que los pacientes con bacteriemia relacionada con catéteres tuvieron mayor probabilidad de estar sometidos a múltiples líneas venosas centrales [odds ratio (OR) 9.19; intervalo de confianza (IC 95%): 3.76-22.43].

En nuestro estudio, el empleo de catéter venoso central por un tiempo mayor o igual a 7 días se asoció a un riesgo de IN de 5.7 veces en relación con los no expuestos. Aunque no estudiamos la relación entre el tipo de catéter y la IN, es de destacar que en nuestra institución se utilizan en la mayoría de los pacientes catéteres multilumen (Vygon, Centrocath). Ninguno de nuestros catéteres es del tipo de los impregnados de antibióticos.

El uso de catéter urinario es común en los pacientes ingresados en UCIP, especialmente aquellos sometidos a cirugía cardíaca. Matlow y col.,³² en un estudio retrospectivo sobre incidencia de infección nosocomial del tracto urinario (ITU) en UCIP, realizado en el *Hospital for Sick Children* de Toronto, señalan la cirugía previa por cardiopatías congénitas y el sondaje urinario por al menos 3 días como factores de riesgo primario para ITU.

En nuestro centro a los pacientes operados se les coloca una sonda de Foley en el salón de operaciones. En la presente investigación el empleo de sonda vesical ≥ 7 días se asoció significativamente con la presencia de IN en general [RR: 6.7 (IC 95% 3.4-13.4); p = 0.002], aunque no directamente relacionada con la infección del tracto urinario. Dada la baja incidencia de esta última no estudiamos su relación con el empleo del catéter urinario. Es importante mencionar que la IN urinaria es más frecuente en el paciente adulto. En niños es la tercera causa de IN, en UCIP.⁴

La sedación en pacientes críticos está asociada a ventilación mecánica prolongada, retraso en el retiro del respirador y a neumonía asociada al ventilador.^{13,22,33}

En cuanto a la duración de la sedoanalgesia en el presente estudio, ésta fue significativamente mayor entre los pacientes con IN. El riesgo de IN para la sedoanalgesia mayor o igual a 5 días se incrementó en 5 veces con relación a los pacientes no expuestos a dicho límite de tiempo. Es de señalar que esta variable se estudió relacionada con las IN en general y no con las infecciones respiratorias específicamente.

Con relación al tipo de cardiopatía (cianótica o no cianótica) no se observó diferencia significativa entre pacientes infectados y no infectados, a diferencia de lo planteado por Valera y col.,⁶ quienes señalaron como factor de riesgo las cardiopatías cianóticas. Igualmente, un estudio retrospectivo realizado por Bravo y col.⁸ identificó la presencia de cardiopatía cianótica como factor de riesgo independiente de IN (p = 0.00. B: 1.30. Exp (B): 3.67).

Las interacciones entre nutrición e infección han sido reconocidas durante muchos años. Es ampliamente aceptado que los individuos se debilitan como resultado de la desnutrición y son especialmente susceptibles a contraer infecciones graves debido a deterioro de la función inmu-

ne, particularmente de la inmunidad celular. Diversos estudios comunicaron infecciones como complicación de la desnutrición en diferentes poblaciones de pacientes, principalmente en unidades quirúrgicas.³⁴⁻³⁸

En el presente estudio la presencia de desnutrición no se asoció a la aparición de IN (18.4% entre los pacientes desnutridos contra 9.5% entre los pacientes no desnutridos, $p = 0.140$). Este resultado puede estar influido por el criterio de definición de desnutrición empleado en esta investigación (valoración nutricional por debajo del tercer percentilo en base a las curvas cubanas de peso para la talla),³⁹ la cual es expresión de desnutrición aguda; sin embargo, no se emplearon otros criterios antropométricos, inmunológicos o bioquímicos.

El tipo de cirugía (abierta o cerrada) no influyó en la aparición de IN, lo cual coincide con lo reportado por Mrowczynski y col.¹

Entre los pacientes con antibioticoterapia preoperatoria, el 50% presentó IN y su empleo incrementó el riesgo de infección en 9 veces con relación a los no expuestos. Singh Naz y col.¹² identificaron la terapia antimicrobiana como factor de riesgo de IN en pacientes pediátricos críticos (OR: 5.2; IC 95% 2.0-13.6). Bakshi y col.,¹⁵ en un estudio sobre determinantes de resultado final después de cirugía cardíaca neonatal, observaron que el uso de antibióticos preoperatorios fue un predictor de mortalidad (OR 5.6). El empleo de antimicrobianos está asociado a la colonización bacteriana y al desarrollo de mecanismos de resistencia por los microorganismos. Consideramos que este resultado estuvo determinado porque estos pacientes tuvieron infecciones nosocomiales previas a la cirugía, ya fuesen adquiridas en el hospital de procedencia o durante su estadía en el propio hospital en donde fueron sometidos a procedimientos de cateterismos diagnósticos o terapéuticos y otros procedimientos invasivos. Diversos estudios como los realizados por Valera y col.⁶ y Pollock y col.⁴⁰ citaron el cierre esternal diferido como factor de riesgo de IN, lo cual se pone de manifiesto también en nuestros resultados (OR: 6.4). Levy y col.⁵ observaron un riesgo de infección en pacientes con cierre esternal diferido hasta 3 veces superior a los no expuestos.

El uso de nutrición parenteral refleja la gravedad del estado clínico del paciente y se asocia al incremento del riesgo de infección, como se observa en los trabajos de Singh-Naz y col.¹³ [OR: 22.1 (IC 95% 7.1-68.8)], Gilio y col.²⁷ [OR: 2.5 (IC 95% 1.05-5.81)] y Almuneef y col.³¹ [OR: 8.69 (IC 95% 3.5-21.4)]. Estos hallazgos coinciden con lo observado en nuestra investigación [OR: 27.8 (IC 95% 9.4-81.7)].

La reintervención quirúrgica después de cirugía cardíaca ha sido asociada a IN, especialmente a mediastinitis.⁴¹ En un estudio retrospectivo realizado por Bravo y col.⁸ fue identificada la reintervención quirúrgica como factor de riesgo independiente de IN después de cirugía cardíaca en niños ($p = 0.02$, B: 1.45, Exp (B): 4.29). En el presente estudio prospectivo, la reintervención quirúrgica se asoció a un riesgo de IN 4 veces superior a los no expuestos.

La tasa de IN se incrementa con la necesidad de intubación y la mayor duración de la ventilación mecánica.

En nuestros resultados hubo asociación entre la reintubación traqueal y la aparición de IN [OR: 10.3 (IC 95%: 3.3-32.4)], al igual que lo informado por Bakshi y col.,¹⁵ quienes observaron que la reintubación se asoció a bacteriemia posoperatoria (OR: 7.7).

La puntuación (RACHS-1) está basada en la complejidad de los procedimientos quirúrgicos. Nuestro estudio demostró un incremento en el riesgo de IN a medida que aumentó la complejidad de los procedimientos quirúrgicos (desde un riesgo de IN 4 veces superior para la categoría 2 con relación a la 1, hasta un riesgo 17 veces superior de IN para la categoría 4). Hasta donde conocemos, éste es el primer estudio que relaciona la puntuación RACHS-1 con la aparición de IN. Un estudio previo realizado por Levy y col.⁵ observó que un elevado puntaje de complejidad quirúrgica (empleando otro método) se asoció a IN ($p < 0.05$, OR: 4.03, IC 95%: 1.87-8.43).

Como conclusión podemos afirmar que el empleo de nutrición parenteral, un elevado puntaje de complejidad quirúrgica (RACHS-1), la reintubación traqueal, el uso de antibioticoterapia preoperatoria y la transfusión masiva de hemoderivados fueron los factores asociados a los más elevados riesgos de infección nosocomial.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2008
www.siic.salud.com

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

Bibliografía

- Mrowczynski W, Woftalik M, Zawoolzka D, et al. Infection risk factors in pediatric cardiac surgery. *Asian Cardiovasc Thorac Ann* 10(4):329-33, 2002.
- Urrea M. Estudio prospectivo de la incidencia de infección nosocomial en las unidades de cuidados intensivos pediátricos y neonatal. [Tesis doctoral] Universitat Autònoma Barcelona, 2003.
- Lopes JMM, Tonelli E, Lamounier JA, et al. Prospective surveillance applying the National Nosocomial Infection Surveillance methods in a Brazilian pediatric public hospital. *Am J Infect Control* 30:1-7, 2002.
- Richards MJ, Edwards JR, Culver DH, et al. Nosocomial infections in pediatric intensive care units in the United States. *Pediatrics* 103:39-45, 1999.
- Levy I, Ovadia B, Erez E, et al. Nosocomial infections alter cardiac surgery in infants and children: incidence and risk factors. *Hosp Infect* 53(2):111-6, 2003.

- Valera M, Scalforo C, Cappello N, et al. Nosocomial infections in pediatric cardiac surgery. *Italy Infect Control Hosp. Epidemiol* 22(12):771-5, 2001.
- Kollef MH, Sharpless L, Vdasnik J, et al. The impact of nosocomial infections on patient outcomes following cardiac surgery. *Chest* 112(3):666-75, 1997.
- Bravo L, Miranda Y, Oliva M, et al. Factores de riesgo de infección nosocomial después de cirugía cardíaca pediátrica. *Rev Cubana Pediatr* [serie en internet] [citado 10 ene 2007]; 78(3), 2006.
- Jenkins KJ, Gauvreau K, Newburger JW, et al. Consensus-based method for risk adjustment for congenital heart surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 123:110-118, 2002.
- Ford-Jones EL, Mindorf CM, Langley JM, et al. Epidemiologic study of 4684 hospital-acquired infections in pediatric patients. *Pediatr Infect Dis J* 8:668-675, 1989.
- Weliver RC, Mc Laughlin S. Unique epidemiology

- of nosocomial infection in a children's hospital. *Am J Dis Child* 138:131-135, 1984.
- Gardner P, Carles DG. Infections acquired in a pediatric hospital. *J Pediatr* 81:1205-10, 1972.
- Singh Naz N, Sprague B, Patel K, et al. Risk factors for nosocomial infections in critically ill children: a prospective study. *Crit Care Med* 24:875-8, 1996.
- Campins M, Vaque J, Roselló J, et al. Nosocomial infections in pediatric patients: A prevalence study in Spanish hospitals. *Am Infect Control* 21:58-63, 1993.
- Bakshi KD, Vaidyanathan B, Sundaram KR, et al. Determinants of early outcome after neonatal cardiac surgery in a developing country. *J Thorac Cardiovasc Surg* 134(3):765-71, 2007.
- Tarnok A, Hamsch J, Emmrich F. Complement activation, cytokines and adhesion molecules in children undergoing cardiac surgery with or without cardiopulmonary bypass. *Pediatr Cardiol* 20:113-25, 1999.

Bases nutritivas para el cultivo de los microorganismos: Parte 1 - Procesos tecnológicos

Nutritive bases for the culture of microorganisms: Part 1 - Technological processes



Raisa Zhurbenko, Columnista Experta de SIIIC
Jefe del Departamento de Investigaciones de Medios de Cultivo,
Centro Nacional de Biopreparados, La Habana, Cuba

Claudio Rodríguez Martínez, Doctor en Ciencias Técnicas, Centro Nacional
de Biopreparados, La Habana, Cuba

Abstract

Culture media could be defined as a group of elements or substances, which provide, to microorganisms or to other cells, the necessary nutrients for their preservation or growth. Nutritive bases are main ingredients for much of these media and they provide for the growth of microorganisms, protein derived nitrogen compounds such as peptides, polypeptides, aminoacids; vitamins, carbohydrates and other nutritive elements. They are obtained by extraction or hydrolysis of biological raw material by different ways, and then undergo processes of clarification, filtration, concentration, drying and sieving. It is of great interest to identify different alternative protein substrates, due to the increase of Bovine Spongiform Encephalopathy and Aftose Fever outbreaks in different countries, the possible spread of these diseases to humans by proteins derived from animal by-products and due to trading, importation and consumption regulations for these products.

Key words: nutritive bases, peptones, extracts, hydrolysates, hydrolysis

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

Resumen

Los medios de cultivo pueden ser definidos como conjuntos de elementos o sustancias que garantizan a los microorganismos u otras células los nutrientes necesarios para su conservación o desarrollo. Las bases nutritivas son ingredientes fundamentales de muchos de estos medios y aportan, para el crecimiento de los microorganismos, los compuestos nitrogenados de naturaleza proteica, tales como péptidos, polipéptidos, aminoácidos, vitaminas, carbohidratos y otros elementos nutritivos. Se obtienen mediante extracción o hidrólisis del material biológico, por diferentes vías, seguido de clarificación mediante la filtración, concentración, secado y tamizado. Especial interés ocupa la búsqueda de diferentes sustratos proteicos alternativos, debido al incremento de la frecuencia de los brotes de encefalopatía espongiforme bovina y fiebre aftosa en diferentes países, el peligro de transmisión de estas enfermedades al hombre a través de las proteínas derivadas de los subproductos de los animales y las regulaciones para el comercio, importación y uso de estos productos.

Palabras clave: bases nutritivas, peptonas, extractos, hidrolizados, hidrólisis

Cultivo de microorganismos

Es casi unánime el criterio de los microbiólogos con respecto a identificar a Robert Koch como el padre de los medios de cultivo artificiales, quien, en 1876, incorporó a sus estudios el empleo en los medios de cultivo de extractos e infusiones de material de naturaleza proteica.¹ Naegeli realizó entre 1868 y 1880 novedosos estudios para aquella época sobre la influencia de diferentes aminoácidos, carbohidratos y sales sobre el crecimiento de los microorganismos y utilizó por primera vez el término «peptona» para designar el producto obtenido por la hidrólisis enzimática de las proteínas, resultado ya alcanzado años antes por Braconnot (1820), según se refiere en el Manual Difco de Bacteriología.²

A partir de la generalización de la composición de los medios existentes y de su empleo en diferentes campos, los medios de cultivo podrían ser definidos como el conjunto de elementos o sustancias que garantizan a los microorganismos u otras células los nutrientes necesarios para su conservación o desarrollo.³ Estos elementos o

sustancias pueden ser de origen orgánico o inorgánico, natural o artificial.⁴ Su finalidad es garantizar el crecimiento del organismo o célula, su identificación o diferenciación dentro de un conjunto de ellos e, incluso, inhibir el desarrollo de otros.

Las bases nutritivas son ingredientes fundamentales de muchos medios destinados al cultivo de microorganismos que requieren, para su crecimiento, compuestos nitrogenados de naturaleza proteica, tales como péptidos, polipéptidos, aminoácidos⁵ y, además, aportan vitaminas, carbohidratos⁶ y otros elementos nutritivos.

Desde el punto de vista tecnológico las bases nutritivas pueden ser definidas como productos hidrosolubles de naturaleza orgánica, obtenidos mediante extracción o hidrólisis del material biológico, que aportan a los microorganismos los nutrientes necesarios para su desarrollo y pueden ser clasificados en: peptonas e hidrolizados proteicos; extractos, infusiones y caldos proteicos; extractos y dializados vegetales y bases combinadas.³

Las peptonas son productos hidrosolubles, obtenidos a partir de materias primas ricas en proteínas, mediante hidrólisis enzimática.³

Los hidrolizados pueden ser igualmente definidos como productos hidrosolubles, obtenidos a partir de materias primas ricas en proteínas, pero mediante hidrólisis con agentes de naturaleza química.³

Recepción: 29/11/2007 - Aprobación: 23/6/2008

Primera edición, www.sicisalud.com: 2/7/2008

Patrocinio: Los autores extienden el reconocimiento al MsC Orestes Darío López Hernández, por la preparación del esquema de obtención de hidrolizados proteicos.

Enviar correspondencia a: Raisa Zhurbenko, Centro Nacional de Biopreparados, 32600, La Habana, Cuba
raisa@biocen.cu

Se puede afirmar, sin embargo, que no existe un criterio unánime en cuanto a la clasificación de las bases nutritivas y, en la casi totalidad de los casos, a muchas bases nutritivas obtenidas por hidrólisis enzimática se les ha denominado «hidrolizado enzimático...» (de caseína, lactoalbúmina, gelatina, entre otros). En estos casos, por lo general, los productos así nombrados presentan un grado de hidrólisis superior al de las peptonas.

En ocasiones, se denomina a los productos obtenidos por hidrólisis enzimática, cuyo grado de hidrólisis puede ser inferior al de las peptonas, con el término «digerido», aunque se pueden encontrar bases nutritivas denominadas como «digerido enzimático, pancreático, péptico o papaínico» que por su composición corresponden al rango de las peptonas.

Los extractos e infusiones son productos solubles en agua que, obtenidos mediante extracción en medio acuoso por diferentes métodos, aportan sustancias de variada naturaleza, como proteínas y sus fracciones, vitaminas, minerales y otros factores de crecimiento. El objetivo de éstos, la obtención de los extractos y dializados vegetales, es aportar a los microorganismos, fundamentalmente carbohidratos y vitaminas.³

Las bases nutritivas combinadas son mezclas de los diferentes hidrolizados de proteínas mencionados anteriormente. Ismail, en 1991,⁷ destacó la promoción de crecimiento de la proteosa peptona en cultivos mixtos de bacterias ácido-lácticas. Varios autores recomiendan la utilización de la combinación de bases nutritivas para el cultivo de microorganismos.^{8,9}

Todos estos tipos de bases nutritivas tienen un elemento común, la degradación del material proteico, en la mayoría de los casos por acción de enzimas, y que tienen por objetivo garantizar un contenido de compuestos de menor peso molecular, asimilables por la mayoría de los microorganismos de interés.

Zhurbenko, en 2005,¹⁰ describe la metodología general de desarrollo de bases nutritivas, basada en los requisitos de la norma ISO 9000:2001 para el proceso de diseño de nuevos prototipos, cumpliendo con las Buenas Prácticas de Laboratorio y de Manufactura, cuyo esquema general se puede observar en la Figura 1.

La hidrólisis como operación fundamental del proceso de obtención de bases nutritivas

La hidrólisis constituye la operación fundamental del proceso de obtención de hidrolizados de proteína. Generalmente se realiza en reactores de diferentes capacidades, dotados de agitadores de hélice, doble pared para el intercambio de calor, termómetros para el control de la temperatura, facilidades para la aplicación del aire comprimido y válvulas para la evacuación del contenido.

Para ajustar el pH óptimo se utiliza carbonato de sodio; hidróxidos de bario, calcio y sodio; ácidos clorhídrico, acético, láctico, oxálico, fosfórico y sulfúrico.^{11,12} Se emplean, preferiblemente, combinaciones de ácidos y bases que den lugar a sales insolubles, fácilmente eliminables de los hidrolizados en operaciones posteriores: precipitación, separación y filtración.¹³ Se debe, además, trabajar con agua desionizada para evitar la incorporación de sales al hidrolizado. La temperatura debe ser ajustada de acuerdo con los valores de la actividad óptima del agente hidrolizante. La enzima debe tener la actividad indicada y debe ser sólo pesada inmediatamente antes de su utilización en el proceso de hidrólisis. La preparación del sustrato para la hidrólisis puede incluir la concentración por ultrafiltración, para aumentar la relación enzima:sustrato en soluciones proteicas muy diluidas, y de esta forma aumentar la velocidad de la reacción.¹⁴

Durante toda la hidrólisis se mantiene la agitación, comúnmente de 100 a 200 rpm, en dependencia del tipo y dimensiones del impelente, entre otros factores, aunque

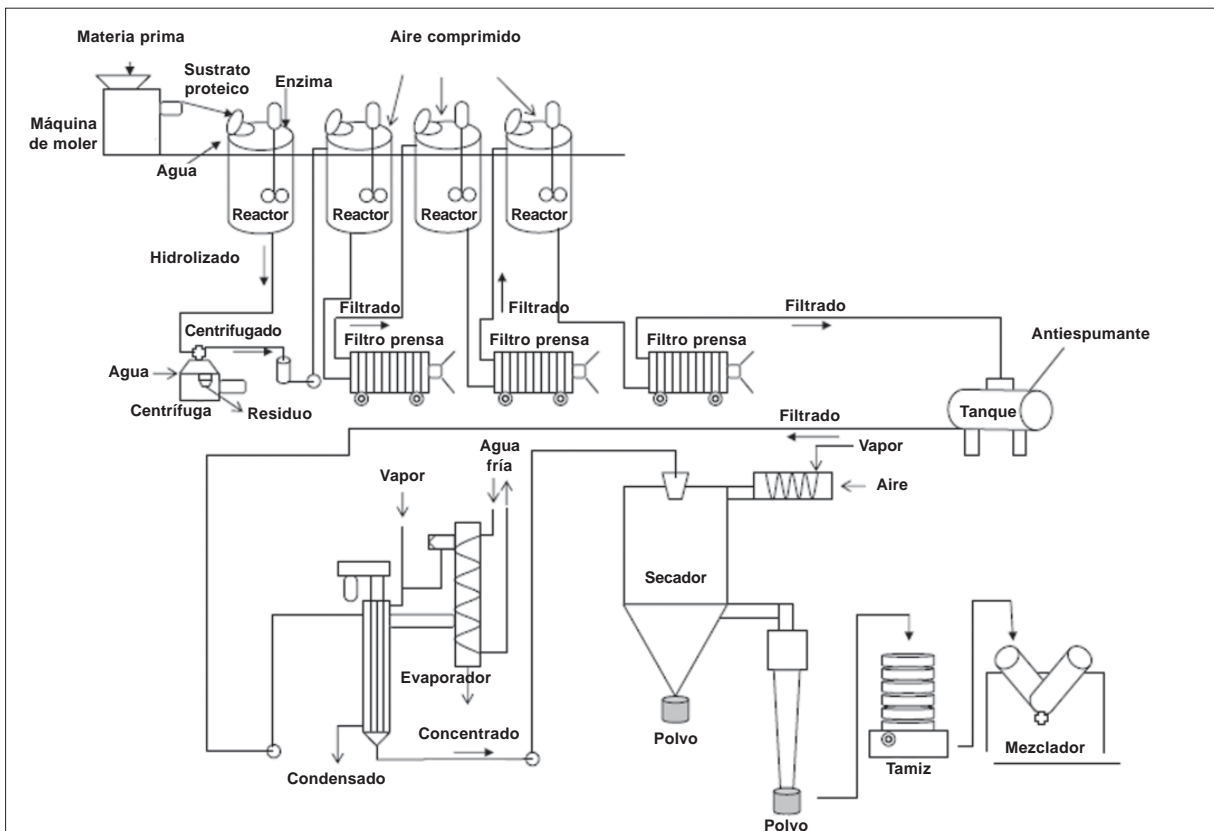


Figura 1. Proceso de obtención de hidrolizados proteicos.

Tabla 1. Sustratos de origen animal empleados en la obtención de hidrolizados proteicos, peptonas y extractos

Fuente de materias primas de naturaleza proteica	Producto elaborado
Carne de res ^{1,12,31,36-39}	Peptona bacteriológica, triptona, peptona de origen animal, extracto de carne
Corazón de res ^{38,40-43}	Peptona bacteriológica, extracto de corazón
Hígado de res ^{36,38,40,44-46}	Digerido de hígado
Subproductos de la matanza ⁴⁷	Hidrolizado
Pulmones y estómago de res ^{48,49}	Peptona de origen animal, hidrolizado de proteínas
Bazo de res ⁵⁰	Peptona de origen animal
Gelatina ^{1,12,36,38,39,46,51-55}	Peptona
Cuernos, pelos, pezuñas ²³	Peptona de origen animal
Colágeno ^{27,54}	Hidrolizado
Queratina ^{1,12,23,39,51,56}	Peptona
Harina de hueso ⁵⁷	Hidrolizado
Placenta de cerdo ⁴⁰	Peptona de origen animal
Placenta humana ^{58,59}	Peptona de placenta
Placenta bovina ^{60,61}	Hidrolizado
Sangre entera de res ^{16,62-68}	Peptona de sangre, peptona de origen animal, peptona bacteriológica
Elementos formes de la sangre de res ⁶⁹⁻⁷¹	Peptona de sangre, peptona de origen animal
Fibrina de sangre de res (coágulos) ⁶⁵	Peptona de origen animal
Coágulos de sangre ^{40,69}	Peptona de origen animal
Sangre de cerdo ⁷²	Hidrolizado de origen animal
Glóbulos rojos de cerdo ⁷³	Peptona de origen animal
Albumina bovina ⁷⁴	Hidrolizado
Hemoglobina ⁷⁵	Peptona de origen animal
Albumina de huevo ⁷⁶	Hidrolizado de origen animal
Clara de huevo ⁷⁷	Hidrolizado
Cabezas de pollo ⁷⁸	Hidrolizado
Plumas de pollo ²³	Peptona de origen animal
Carne de pollo separada mecánicamente ^{32,78,79}	Hidrolizado de proteínas
Carne de pescado ^{1,12,80-86}	Peptona de pescado Extracto de pescado Peptona microbiológica
Subproductos de la pesca ^{81,87,88}	Peptona
Subproductos de la producción de Gammaglobulina ⁸⁹	Hidrolizado
Subproductos de la producción de pieles ⁸⁹	Hidrolizado
Lombriz de tierra ⁹⁰	Peptona
Leche y proteínas lácteas ^{85,91-94}	Hidrolizado
Caseína ^{1,12,16,36,38-40,46,52,53,55,95-99}	Triptona, hidrolizado ácido de caseína
Lactoalbumina ^{36,46,52,100}	Hidroloizado de lactoalbumina
Suero lácteos	Triptona, peptona

en algunos casos ésta alcanza hasta 1 000-1 200 rpm. Una vez alcanzados los valores óptimos o deseados de los parámetros del proceso, se adiciona el agente hidrolizante. Los agentes hidrolizantes pueden incorporarse en forma líquida (ácido, álcalis, extractos enzimáticos), en emulsiones, pastas o polvos, en forma manual o automatizada. La relación agente hidrolizante:sustrato depende de muchos factores y esencialmente de la concentración (ácidos y álcalis) o actividad específica del agente hidrolizante (enzimas), la cantidad, naturaleza y estado del sustrato, el grado de hidrólisis a alcanzar, entre otros.¹⁵

En el caso de la utilización de los preparados de páncreas, después de su adición, se deben reajustar los parámetros del proceso, ya que ellos pueden provocar la disminución rápida de la temperatura y del pH. Junto con la enzima se pueden incorporar sustancias que preserven el sistema de una posible contaminación microbiana, como el clorofor-mo (0.25% a 5% respecto del volumen de mezcla) o el tolueno (0.1%-0.2%).^{12,16}

La hidrólisis de las proteínas puede realizarse con el empleo de dos tipos de agentes hidrolizantes: agentes químicos (ácidos o álcalis) o enzimas.¹⁷

Hidrólisis ácida

La hidrólisis ácida se emplea en la obtención de un número reducido de bases nutritivas, generalmente utilizando sustratos tales como caseína, carne, soja,^{12,18} gelatina^{11,12} y otras materias primas ricas en proteínas de origen animal, como cuernos, pezuñas y pelos, así como proteínas de origen vegetal, como la harina de soja y de coco.^{12,19,20}

Se emplean como agentes hidrolizantes ácidos minerales, tales como el clorhídrico, sulfúrico^{12,21} y fosfórico.¹⁶ La hidrólisis transcurre a temperatura de 100°C a 130°C y presión de 1 a 4 atmósferas en un tiempo de 4 a 45 horas.¹² Estas condiciones de presión y temperatura aumentan considerablemente el grado de hidrólisis y, por ende, se obtiene un elevado contenido de aminoácidos libres. Debido a las condiciones severas en que transcurre este proceso, se produce la destrucción oxidativa del triptófano, la pérdida de aminoácidos sulfurados: cisteína y metionina, y la disminución del contenido de serina, treonina y tirosina, lo que puede provocar la racemización de algunos aminoácidos como la L-cistina.^{11,16,22}

Hidrólisis alcalina

La hidrólisis alcalina se realiza con el empleo, en calidad de agentes hidrolizantes, de los hidróxidos de sodio, calcio y amonio.¹⁶ Entre los sustratos más comunes se encuentran cuernos, pezuñas y pelos,²³ pero también se ha ensayado en proteínas lácteas²⁴⁻²⁶ y en colágeno (utilizando el hidróxido de calcio)^{25,27} Esta hidrólisis transcurre a temperaturas superiores a los 80°C-100°C y presiones de 1 a 4 atmósferas y conlleva a la destrucción parcial de aminoácidos como arginina y tirosina, entre otros, y a la racemización de asparagina, fenilalanina, glutamina y valina²⁸ y de serina, treonina y fenilalanina,²⁹ y de serina, treonina y cisteína,²² aunque

Liardon y Hurrell²⁴ informaron que se racemizaban hasta 14 aminoácidos. Este tipo de hidrólisis no se emplea, por las causas antes mencionadas, en la obtención de bases nutritivas.

Hidrólisis enzimática

La hidrólisis enzimática permite recuperar cantidades significativas de aminoácidos, péptidos y polipéptidos del material original. Las condiciones «suaves» en las que transcurre la hidrólisis enzimática permiten eliminar o atenuar algunos de los inconvenientes que presentan la hidrólisis ácida y la alcalina y los productos obtenidos alcanzan un alto grado de asimilación por los microorganismos.^{16,30}

Pivnenko y col.²⁵ describieron las condiciones óptimas de hidrólisis enzimática de proteínas de diferente composición, tales como caseína, hemoglobina, fibrina, colágeno, utilizando diferentes preparados enzimáticos (pancreatina, hepatopancreatina, entre otros). O'Meara y col.³¹ hidrolizaron la carne de res y el tejido conectivo separado de los huesos con alcalasa. Años más tarde, Sales y col.³² utilizaron alcalasa, neutrasa, papaína y pepsina para hidrolizar la carne de pollo y la carne residual obtenida mecánicamente de huesos de pollo, en tanto que Surowka y Fik,³³ en 1992, estudiaron el uso de subtilisina en la hidrólisis de cabezas de pollo. Pashchenko y Yakovlev (1991) emplearon la protosubtilina para hidrolizar las proteínas del trigo. Hernández y col.,¹⁵ en 2003, desarrollaron y caracterizaron el preparado enzimático de bromelina a partir de tallos de piña (*Ananas comosus* (L.) Merr), cosechados en Cuba, así como evaluaron la aplicabilidad del

extracto crudo de bromelina en procesos de hidrólisis de *Clorella vulgaris*, observando la presencia de seis fracciones mayoritarias con masas molares entre 12 500 y 70 000 Da.

Hidrólisis combinada

Se han desarrollado, igualmente, otros métodos que comprenden la combinación de los métodos químicos y enzimáticos, encaminados a lograr un mayor grado de hidrólisis y eliminar algunas de las desventajas de ambos métodos.³⁴ González Tello y col.³⁵ describieron la obtención de un hidrolizado de lactoalbúmina con la utilización de tres proteinasas: proteasa de *Bacillus subtilis*, alcalasa de *B. licheniformis* y mezcla de proteinasas pancreáticas.

Sustratos proteicos

La variedad de hidrolizados proteicos, peptonas y extractos es un reflejo de las diferencias en las demandas en aminoácidos, péptidos y otros nutrientes de diferentes microorganismos. Es por eso que en la obtención de los hidrolizados de proteínas varios autores utilizaron diferentes sustratos proteicos de origen animal, vegetal y microbiano (Tabla 1).

Como se puede observar de la Tabla 1, numerosas investigaciones están dedicadas, durante el transcurso de los años, a la obtención de hidrolizados de proteínas de fuentes tradicionales, tales como las carnes, subproductos de la industria cárnica, leche y los derivados de la industria láctea, huevo, soja, levaduras, entre otras. Sin embargo, en los últimos años ocupan especial atención de los investigadores en este campo los trabajos relacionados con la búsqueda de disímiles fuentes de proteínas de origen no animal, sobre todo de origen no bovino, debido al incremento de la frecuencia de los brotes de encefalopatía espongiiforme bovina y fiebre aftosa en diferentes países, el peligro de transmisión de estas enfermedades al hombre a través de las proteínas derivadas de los subproductos de los animales y las regulaciones para el comercio, importación y uso de estos productos.

Varios autores han encaminado sus investigaciones hacia la obtención de los extractos e hidrolizados a partir de diferentes especies de levaduras: levadura panadera *Saccharomyces cerevisiae*,^{134,135} y *Kluyveromyces marxianus*.¹⁴⁰

Se han estudiado ampliamente los procesos hidrolíticos de diferentes sustratos proteicos procedentes de la soja. Así, por ejemplo, Zhurbenko y col.¹⁰⁸ desarrollaron el método de obtención de la peptona de soja a partir de la harina de soja semidesgrasada y demostraron su capacidad de promover el crecimiento microbiano.

Buzoleva y Somov¹²⁹ describieron la utilización de los productos de origen vegetal, tales como la paja de salvado, la col y la zanahoria, como bases nutritivas en los medios de cultivo para la detección de *Listeria* y *Yersinia*.

Dave y Parekh,¹⁴³ Derkanosov y Garmanova,¹⁴⁴ Chorbánov y Lichev,¹⁴⁵ en 1986, y Zhurbenko y col.¹⁴⁶ estudiaron el uso de alga *Spirulina platensis* en calidad de sustrato proteico para la obtención de base nutritiva para el cultivo de diferentes microorganismos. Morris^{147,148} investigó el efecto de la utilización de diferentes combinaciones enzimáticas en la hidrólisis de proteínas presentes en la biomasa autotrófica de la microalga *Chlorella vulgaris*.

Rodríguez y col.⁹⁰ desarrollaron un método de obtención del hidrolizado enzimático de lombriz de tierra, y demostraron la posibilidad de su obtención sin la necesidad de incurrir en el uso de las enzimas exógenas.

Entre 2006 y 2007 aparecen, por primera vez, informes de Rodríguez y col.¹¹⁶ y Lobaina y col.^{117,118} sobre el uso del

extracto de *Ipomoea batatas* con fines bacteriológicos, demostrando su capacidad de promover un buen crecimiento de bacterias y levaduras en comparación con otras bases nutritivas, tales como peptona de soja, extracto de levadura, peptona micológica, entre otras.

Enzimas

En la producción de peptonas se utilizan sólo las hidrolasas y más específicamente aquellas que actúan sobre los enlaces peptídicos de las proteínas (proteinasas) y de los péptidos (peptidasas) de origen animal, vegetal y microbiano.¹⁴⁹

Las formas de utilización de estas enzimas varían desde la adición directa del tejido u órgano, como el páncreas, hasta el empleo de enzimas altamente purificadas.¹⁵⁰

Como ya se mencionó, los medios de cultivo están destinados a promover el crecimiento de diferentes géneros de microorganismos, los cuales requieren la presencia en la base nutritiva de diferentes composiciones de polipéptidos, oligopéptidos y aminoácidos.

En la actualidad esto se garantiza con las mezclas de peptonas provenientes de diferentes orígenes y con la ayuda de varias enzimas. Estas peptonas tienen un amplio espectro de péptidos para la mejor recuperación y cultivo de microorganismos.^{151,152,153}

Hawk y col.¹⁵⁴ describieron los productos de la digestión enzimática y clasificaron las diferentes fracciones obtenidas por sus pesos moleculares como proteosomas primarias, proteosomas secundarias, peptonas, péptidos y aminoácidos.

Schmidt y col.,¹⁵⁵ Moll¹⁵⁶ y Ziajka y col.¹⁵⁷ demostraron que sobre la hidrólisis influyen parámetros tales como el tipo de enzima, la relación enzima:sustrato, la concentración de proteínas, su estado (nativo o desnaturalizado), la temperatura, la fuerza iónica y la presencia de determinados iones. Entre ellos los que más influyen sobre la velocidad de la reacción enzimática son la temperatura del medio en que transcurre la reacción y el pH. Las enzimas desarrollan su actividad catalítica específica en un determinado intervalo de pH. La naturaleza del sustrato influye decisivamente sobre el pH óptimo de acción de las enzimas. La velocidad de todas las reacciones enzimáticas depende de las concentraciones de la enzima y del sustrato.

Influencia de la temperatura sobre la velocidad de la reacción enzimática

La temperatura influye de manera significativa sobre la cinética de la reacción enzimática. Con el aumento de la temperatura se acelera la reacción, lo que incrementa la traslación de las moléculas y la posibilidad de choques no elásticos, llegando a la llamada desnaturalización. Se ha podido comprobar que un aumento de temperatura de 10°C incrementa la velocidad de la reacción de 2 a 4 veces con respecto a la original. En general, y de manera aproximada, se duplica.^{30,158} Según Severin y Solovieva,²² la velocidad aumenta en 1.5-2.2 veces, e incluso puede llegar a quintuplicarse.¹⁵⁹

La mayoría de las enzimas de origen animal se inactivan a una temperatura de 50°C a 60°C; las de origen vegetal, por lo general, son más resistentes al calor.¹⁶⁰ La papaína es estable a altas temperaturas en comparación con otras enzimas proteolíticas y digiere las proteínas del músculo, comúnmente, a 70°C.¹² Tanto la papaína como la bromelina se inactivan sólo a temperaturas superiores a los 80 °C.^{161,162} La temperatura óptima para la activación varía según la enzima, para la mayoría de ellas es de 37°C a 40°C y, en particular, para las digestivas. Mayores temperaturas provocan, salvo raras excepciones (la pepsina), una disminución de la actividad. Por lo general, los prepa-

Tabla 2. Sustratos de origen vegetal empleados en la obtención de hidrolizados proteicos, peptonas y extractos.

Fuente de materias primas de naturaleza proteica Producto elaborado	Fuente de materias primas de naturaleza proteica Producto elaborado
Harina de soja ^{12,39,85,106-108}	Peptona de soja
Extracto de proteínas de soja ^{109,110}	Hidrolizado de proteínas
Torta de soja ¹¹¹	Hidrolizado de proteínas
Maíz ¹¹²	Extracto de maíz
Chicharo (Guisantes) ¹¹³	Extracto de chicharo
Harina de semilla de girasol ^{114,115}	Hidrolizados o peptonas de harina de semillas
<i>Ipomoea batatas</i> ¹¹⁶⁻¹¹⁸	Extracto
Frijol ¹¹⁹	Hidrolizado enzimático
Semillas de girasol ^{1,12,39}	Hidrolizado
Arroz ¹²⁰	Extracto
Semillas de lupino ^{1,121}	Hidrolizado
Semillas de melón ¹²²	Hidrolizado para alimentos
Semillas de algodón ^{1,12,39}	Hidrolizado
Maní ^{1,123}	Hidrolizado
Gluten de trigo ^{124,125}	Hidrolizado
Malta ^{126,127}	Extracto
Coco ^{19,20,128}	Desgrasado Agua de coco
Paja de trigo ¹²⁹	Extracto
Col ¹²⁹	Extracto
Zanahoria ¹²⁹	Extracto
Plantas ^{128,130,131}	Hidrolizado
Desechos de la producción de colesterol ¹³²	Hidrolizado

rados enzimáticos no purificados contienen otros compuestos de naturaleza proteica y son menos sensibles al calor.^{22,30,163}

Influencia de pH sobre la velocidad de la reacción enzimática

La concentración de los iones H⁺ juega un papel significativo en la actividad enzimática,¹⁶⁴ pues estas proteínas son muy sensibles incluso a las ligeras variaciones del pH. Existe un valor óptimo de actividad que se puede definir como la concentración de los iones H⁺ más favorable para que una enzima desarrolle su máxima actividad, actuando sobre determinado sustrato.¹⁵⁸

La naturaleza del sustrato influye decisivamente sobre el pH óptimo. Un valor bajo de pH o un valor del pH elevado desnaturalizan e inactivan las enzimas. El efecto del pH se atribuye a la alteración de la estructura superficial a través de las modificaciones de las relaciones de disociación del centro activo.¹⁶⁵

Según el origen de la enzima puede variar el pH óptimo, que también varía según el sustrato. Para algunas enzimas varía el pH óptimo con la concentración del sustrato. La misma enzima puede desarrollar mayor o menor actividad, según el sustrato atacado. Transcurrido el tiempo de hidrólisis, se procede a la inactivación de la enzima. En la obtención de la mayoría de los productos, las enzimas se inactivan mediante la elevación de la temperatura por encima de 92°C-96°C y la ebullición por períodos de hasta 30 min.⁸⁹ El producto obtenido se deja reposar hasta el día siguiente, si no se cuenta con una separadora centrífuga de alta eficacia para la separación del precipitado. Al día siguiente se extrae el sobrenadante con ayuda de un sifón.

Diniz y Martín¹⁶⁶ destacaron la influencia de la relación enzima:sustrato, temperatura y pH de la hidrólisis sobre la optimización del recobrado de nitrógeno en los hidrolizados enzimáticos de *Squalus acanthias*.

Separación del precipitado

Los residuos de proteínas no digeridas o de los tejidos pueden separarse manteniendo en reposo el hidrolizado por espacio de 12 a 18 h y decantando

el sobrenadante. El método más eficiente y rápido, que permite recuperar mayores volúmenes de hidrolizado y eliminar los residuos de grasa de manera eficaz, es la separación en centrifugas separadoras continuas de alta eficiencia, por la acción de una fuerza centrífuga mucho mayor que la fuerza de gravedad.¹² En la obtención de las bases nutritivas, un proceso de separación del material proteico no hidrolizado efectivo permite obtener productos libres de proteínas.¹⁶⁷ En ambas alternativas (sifoneo o separación en la centrífuga) se debe obtener un líquido con un contenido de sólidos totales de 3% a 5% y un residuo desechable. Con posterioridad, el hidrolizado se filtra por placas clarificantes.

Clarificación mediante la filtración

La filtración es la separación de partículas sólidas contenidas en un fluido, pasándolo a través de un medio filtrante donde se depositan los sólidos.¹⁶⁸ Entre los filtros líquido-sólido se destacan los clarificadores de presión o de vacío, que son aquellos que separan pequeñas cantidades de sólidos para obtener generalmente líquidos transparentes desechando, por regla, los sólidos. Dentro de los tipos más comunes se destacan los que contienen placas diseñadas para formar una serie de compartimientos para recoger los sólidos. Las placas están recubiertas con un medio filtrante, por ejemplo, con placas clarificantes. La eficacia del proceso de filtración garantiza la obtención de los filtrados transparentes, lo que, en un futuro, coadyuva la obtención de medios de cultivo compuestos por bases nutritivas compatibles entre sí y con otros componentes.

Concentración

La concentración se lleva a cabo para garantizar un secado eficaz, tanto desde el punto de vista técnico como económico. Los hidrolizados se concentran al vacío a bajas temperaturas, para evitar los daños térmicos al producto. Por lo general, la temperatura de concentración se establece entre 40°C¹² y 75°C hasta alcanzar concentraciones de sólidos totales en el rango de 20% al 85%.^{12,169}

El secado de hidrolizados a bajas concentraciones provoca la formación de un producto que conserva una alta capacidad espumante¹⁷⁰ debido a la formación de la espuma fluida, la cual puede constituir un problema a nivel de la superficie y puede resultar incómoda.¹⁷¹

La aparición de estos fenómenos indeseables conlleva a la búsqueda de los métodos del rompimiento de la espuma. Los principios generales para el rompimiento de la espuma se materializan por dos vías fundamentales: por

Tabla 3. Sustratos de origen microbiano empleados en la obtención de hidrolizados proteicos, peptonas y extractos

Fuente de materias primas de naturaleza proteica Producto elaborado	Producto elaborado
Levadura panadera ^{16,35,133,134-139}	Extracto de levadura, hidrolizado enzimático de levadura
<i>Kluyveromyces marxianus</i> ¹⁴⁰	Autolizado de levadura
Levadura cervicera ¹⁶	Extracto de levadura, hidrolizado enzimático de levadura
Levadura forrajera ³⁵	Extracto autolizado de levadura Hidrolizado de algas verdes-azules
Levaduras ^{36,38,46,52}	Extracto
Otras levaduras ¹⁴¹	Autolizado de levadura
Algas ¹⁴²⁻¹⁴⁵	Hidrolizado de algas-verdes
<i>E. coli</i> ²	Extracto

medios mecánicos y por medios químicos. La acción de los agentes químicos para el rompimiento de la espuma difiere de la ruptura de la espuma mecánica. La utilización de dichos agentes puede prevenir la formación de espuma, así como destruir la existente, mientras que las operaciones mecánicas destruyen las espumas sólo después de formadas.¹⁷²

En calidad de antiespumantes se utilizan comúnmente compuestos químicos como alcoholes, ésteres, ácidos grasos, derivados de ácidos grasos, silicona, sulfito y sulfonato, surfactantes y biosurfactantes.¹⁷³ Los alcoholes son ampliamente usados como agentes antiespumantes.¹⁷² Masters¹⁷⁴ menciona el uso de alcohol polivinílico en calidad de antiespumante.

Secado

El término «secado» se refiere generalmente a la extracción de humedad de una sustancia.^{171,175} El secado continuo ofrece ventajas ya que el equipo es pequeño en relación con la cantidad de producto, el producto tiene un contenido de humedad más uniforme y el costo de secado por unidad de producto es relativamente pequeño.⁶⁵ La evaporación tiene lugar desde la superficie y, en el caso de muchos productos, el material sólido se puede acumular en la superficie, como una capa impermeable. No obstante, como el calor se está transmitiendo rápidamente desde el gas caliente a las partículas, la porción de líquido atrapada se evapora y expande a la pared aún plástica de la gota, aumentando de 3 a 10 veces su tamaño original, eventualmente puede explotar dejando un pequeño agujero en la capa. También ocurre que el líquido central difunde hacia afuera y la presión interna reducida origina una contracción, obteniéndose glóbulos agujereados de baja densidad global. La densidad se puede controlar regulando el tamaño de las partículas durante la atomización o a través de la temperatura del gas secante (un aumento en la temperatura del gas causa una disminución en la densidad de masa, por una mayor expansión del contenido de la gota). La operación se debe realizar con la

hermeticidad requerida para evitar la hidratación de la base seca.

El proceso de secado de las bases nutritivas tiene lugar en la máquina deshidratadora (deshidratación por aspersión), donde la temperatura del aire en la entrada a la máquina oscila entre los 120°C-180°C y en la salida del atomizador en el interior de la cámara entre 85°C y 95°C. Esta etapa es muy importante en el proceso tecnológico, ya que en este paso se debe obtener un polvo característico que cumpla con las propiedades organolépticas y físicas, entre las cuales se encuentra la densidad.

Es pertinente destacar que la deshidratación de las bases nutritivas ofrece una serie de ventajas que hacen a estos productos deshidratados en forma de polvos los más comercializados, garantizando así una composición más estable que la de los medios preparados en el laboratorio, la conservación por períodos de tiempo más prolongados, su transportación y distribución más económicas y las facilidades de manipulación para los técnicos en los laboratorios.²

Tamizado

El tamizado es un método de separación de las partículas basado exclusivamente en su tamaño.¹⁶⁸ La superficie de los tamices permite el paso de las partículas pequeñas y retiene las otras de tamaños superiores, separando así los sólidos en dos fracciones de tamaño no específico, porque se conoce el límite superior o inferior de los tamaños de las partículas, desconociendo siempre el otro límite. La importancia del proceso de tamizado se debe a la obtención de polvos homogéneos, fluidos, sin presencia de grumos o partículas extrañas.

Concluidas las operaciones tecnológicas del proceso, las peptonas, hidrolizados y extractos proteicos pueden ser incorporados directamente como ingredientes de diferentes medios de cultivo o pueden ser comercializados en diversos tipos de envases para su posterior empleo en la preparación de medios en los laboratorios de control y diagnóstico o en la producción de preparados biológicos.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2008
www.siic.salud.com

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

Bibliografía

1. Bridson E. The development manufacture and control of microbiological culture media. Unipath Ltd, 12, 1994.
2. Difco. Dehydrated culture media & reagents for microbiology, Tenth Edition. Michigan, USA: Difco Laboratories, Detroit, 1155 págs., 1984.
3. Rodríguez Martínez C, Zhurbenko R, Quesada Muñiz VJ y col. Manual de medios de cultivo, 3a. Edición, La Habana. BioCen, 265 págs., 2004.
4. Cubic Pharma BV. Culture media. Market research, Section 4, 14 págs., 1994.
5. Blom WR, Kunst A, Van Schie BJ, Luli GW, inventors; Quest International Flavors & Food Ingredients Company, division of (Bridgewater, NJ), assignee. Method for in vitro cell growth of eucaryotic cells using low molecular weight peptides. US patent 5,741,705. Apr 21, 1998.
6. Kim JS, Choi KH, Choi JY, Lee YS, Kwon IB, inventors; Lotte Confectionery Co., Ltd., assignee. Method for hyper-production of monascus pigments. US patent 5,457,039. Oct 10, 1995.
7. Ismail A. Combined effects of pH and supplementation with protease-peptone on the

- growth of catic bacteria in mixed culture. *Assiut J Agric Sci* 22(1):313-24, 1991.
8. Oh S, Rheem S, Sim J, Kim S, Baek Y. Optimizing conditions for the growth of *Lactobacillus casei* YIT 9018 in tryptone-yeast extract-glucose medium by using response surface methodology. *Appl Environ Microbiol* 61(11):3809-14, 1995.
9. Tsoraeva A, Zhurbenko R. Development and characterization of a mixed nutrient base for the culture of a wide range of microorganisms. *Rev Lat-Amér Microbiol* 42:155-61, 2000.
10. Zhurbenko R. Metodología para el aprovechamiento de los subproductos de la industria alimenticia y otras proteínas en la evaluación de la calidad sanitaria de los alimentos (Tesis doctoral). Ciudad de La Habana: Universidad de La Habana, 125 págs., 2005.
11. Meynell GG, Meynell E. Theory and practice in experimental bacteriology, Great Britain: Cambridge University Press 38-42, 1965.
12. Bridson EY, Brecker A. Design and formulation of microbial culture media. En: Norris JR, Ribbons DW, eds. *Methods in microbiology*, volume 3A. London and New York. Academic Press 235, 1970.
13. Lieske B, Konrad G, inventors; Institut fuer

- Milchwirtschaft, assignee. Verfahren zur Herstellung von Proteinhydrolysaten. DD patent 216381. Dec 12, 1984.
14. Eriksen S, Nielsen PM, Hanse OR, Kristensen SE, inventors; Novonordisk AS, assignee. Method for production of a vegetable protein hydrolyzate. EP patent 0566645. Oct 27, 1993.
15. Hernández M, Chávez M, Báez R y col. Nueva tecnología para la obtención de un preparado de bromelina de tallo de piña [*Ananas comosus* (L.) Merr]. *Biotecnología Aplicada* 20(3):180-2, 2003.
16. Niekliuyudov AD, Navashin SM. Poluchenie bielkovikh guidrolizatov s zadannimi svoistvami. *Obzor. Prikl Biokh Microbiol* XXI(1):3-12, 1985.
17. Dave RI, Joshi NS, Patel JR, Thakar PN. Protein hydrolysates - a review. *Indian J Dairy Sci* 44(9):557-64, 1991.
18. Nguyen Thi Quynh A, Biyaoula D, Demeaux M, Lorient D. Surface active properties of soy proteins: improvement by limited chemical hydrolysis. *Sci des Alim* 12(1):117-30, 1992.
19. Pham CB, Rosario RR. The preparation of protein hydrolysate from defatted and soybean meals. II. Quality and sensory evaluation of products. *J Food Technol* 18(2):163-70, 1983.

Contribuciones del metanálisis a la mejora de la salud y del método científico

Contribution of meta-analysis to scientific method and health care


Miguel Delgado Rodríguez, Columnista Experto de SIC
 Doctor en Medicina, Catedrático de Medicina Preventiva y Salud Pública,
 Universidad de Jaén, Jaén, España

María Sillero Arenas, Delegación Provincial de Salud, Jaén, España

Abstract

Meta-analysis can be considered a result of the application of the induction model of thinking given that it allows a thorough analysis of the consistency of an association (2nd principle of Hill). Besides, its usefulness as an intermediate tool for decision analysis has also been proved. However, meta-analysis has some drawbacks: (a) the hypothesis under analysis is usually proved using some of the data that generated it; (b) the studies to be assessed are not formally independent as research methods influence on results and the methodology of current studies is better than that of previous ones. Meta-analysis has prompted the development of evaluation protocols for different designs, mainly clinical trials. It has favoured the emergence and spreading of evidence-based medicine, thus contributing to the development of agencies for technology assessment in health care. As regards to methodology, it has improved the knowledge on publication bias and determinants of lack of consistency among primary studies. Currently, meta-analysis is also applied to the study of secondary outcomes (e.g., adverse effects). This practice is risky due to the combination of studies with poor statistical data of these effects, apart from the fact that they report results inadequately

Key words: meta-analysis, systematic reviews

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

Resumen

El metanálisis es fruto del paradigma inductista de investigación: ofrece un análisis del principio de consistencia para una asociación causal (segundo principio de Hill) y es una herramienta intermedia en el análisis de decisiones. No está exento de inconvenientes: la hipótesis que investiga se comprueba generalmente con la misma información que la genera y los estudios que se ponderan no son formalmente independientes, en la medida que la metodología influye en los resultados y los estudios del presente mejoran los del pasado. Ha motivado el desarrollo de cuestionarios y protocolos de evaluación de diferentes tipos de diseños, principalmente ensayos clínicos. Todo esto fue uno de los detonantes de la llamada medicina basada en la «evidencia». Ha impulsado la creación de agencias de evaluación de tecnologías sanitarias y contribuido a la mejora de la salud. En el campo de la metodología de investigación ha profundizado en el estudio del sesgo de publicación y la búsqueda de variables que influyen en la discrepancia entre los estudios individuales. En la actualidad, se metanalizan efectos secundarios y adversos, muchas veces objetivos secundarios de los estudios originales, lo que ocasiona riesgos al combinar estudios con insuficiente potencia estadística y que comunican irregularmente esos resultados.

Palabras clave: metanálisis, revisiones sistemáticas

Introducción

El metanálisis precedió en el tiempo a la revisión sistemática, concepto que hoy lo engloba y que lo reserva para la denominación de las técnicas estadísticas de combinación de datos procedentes de varios estudios diferentes. No obstante, en el presente texto, cuando se hable de metanálisis se entiende que va siempre precedido de una revisión sistemática de la literatura científica.

Ya en un trabajo anterior¹ se repasó que una gran cantidad de autores científicos relevantes han entendido que el progreso científico reside en analizar debidamente la investigación previa y que es tentador sumar o ponderar los resultados de los estudios precedentes. Incluso la capacidad de síntesis se puede encontrar en el filósofo chino Confucio (551-479 a.C.). Dentro de sus Analectas, en el libro Wèi Líng Gong se puede leer: "Confucio dijo: 'Zìgòng,

¿piensas tú que yo estudio y aprendo un sinnúmero de cosas diversas?'. Zìgòng respondió: 'Así es, ¿acaso no lo hacéis?'. Confucio dijo: 'No, lo que hago es unificarlas con lo que a todas ellas une'"².

Lo anterior simplemente pone de manifiesto que la idea de sintetizar hechos es tan antigua como la propia humanidad. Los científicos y filósofos han entendido siempre que el progreso pasa por la digestión adecuada de las contribuciones del pasado, pero no fue hasta finales del siglo XX cuando se aplicó de manera sistematizada la idea de buscar todo lo existente e intentar resumirlo mediante procedimientos estadísticos. A ello ha contribuido la explosión de publicaciones científicas, fruto de la mayor densidad de investigadores que hoy existe en la mayoría de los países, impensable en épocas anteriores.

Ubicación de la revisión sistemática y del metanálisis en el contexto científico

Contribuciones del metanálisis

Muchos consideran el metanálisis como un subproducto, una investigación de menor calidad, parasitaria de los es-

Recepción: 21/12/2007 - Aprobación: 24/6/2008

Primera edición, www.sicisalud.com: 3/7/2008

Enviar correspondencia a: Miguel Delgado Rodríguez, Universidad de Jaén, 23071, Jaén, España
 mdelgado@ujaen.es

tudios originales en los que se basa. Sin negar la menor innovación que supone este procedimiento, no se le pueden negar algunas utilidades.

La primera de ellas sería en el contexto de la identificación de determinantes de enfermedad, factores que influyen en el pronóstico, o en la valoración de la eficacia de las intervenciones. El paradigma científico que gobierna la ciencia es esencialmente inductista, que obliga a repetir un estudio y confirmar sus resultados antes de que sus conclusiones sean aceptadas por la comunidad científica. Esto concuerda con los criterios de causalidad de Hill,³ de los que el segundo de ellos es la consistencia o coincidencia en las conclusiones de diferentes estudios realizados en distintas poblaciones y lugares. Pues bien, la revisión sistemática y el metanálisis se pueden entender como un análisis sistemático del segundo principio de la causalidad. En este sentido, es un tipo de investigación relevante que intenta arrojar luz sobre asociaciones controvertidas en el mundo científico. Muchos investigadores y lectores conocen que la repetición de las investigaciones da entrada a la variabilidad en los resultados de unos y otros, y si ésta es excesiva ocasiona nuevos estudios que intentan clarificar el tema. Lo anterior se puede ilustrar con la estreptoquinasa intravenosa en el tratamiento del infarto de miocardio y la mortalidad en las primeras cinco semanas de la enfermedad.⁴ El primer estudio se publicó en 1958 sobre 23 pacientes y obtuvo un *odds ratio* (OR) no significativo de 0.2; el segundo estudio, aparecido cinco años después, dio un OR de 0.5, tampoco significativo. Estos ensayos motivaron que se realizaran varios estudios multicéntricos europeos, en uno de los cuales se observó una reducción significativa de la mortalidad, mucho menor que en los estudios previos, y en el otro, nada. La polémica estaba servida y no se resolvió hasta que se publicó en 1988 el ISIS-2, con más de 17 000 pacientes.

La segunda gran utilidad que presenta supone menos novedad desde el punto de vista científico, pero también contribuye a la toma de decisiones. Se deriva de la propia variabilidad en los resultados de los estudios originales. Por ejemplo, si se quiere analizar la repercusión que tiene el tabaco sobre la mortalidad, hay que calcular una fracción atribuible poblacional (por ejemplo, véase referencia 5). En este parámetro influye la frecuencia de tabaquismo, que se puede conocer de manera razonablemente precisa, y el riesgo relativo (RR) del tabaquismo sobre las diferentes causas de muerte. No escapa a la mayoría de los estudiosos que el RR varía mucho de unas investigaciones a otras. Una estrategia razonable sería hacer un metanálisis para estrechar el margen de variabilidad del RR y poder estimar la fracción atribuible de manera más precisa. Esta utilidad, como herramienta de ponderación, tiene aplicación en los análisis de costo-efectividad (y similares, costo-utilidad o costo-beneficio), para ponderar las probabilidades que se utilizan en estos métodos. Por ello, acertadamente Diana Petitti, en su excelente texto,⁶ trata simultáneamente el análisis de decisiones y el análisis de costo-efectividad con el metanálisis, ya que en estos casos es una herramienta intermedia muy apropiada.

Inconvenientes del metanálisis

Ha habido en tiempos pretéritos mucho debate sobre si es mejor el metanálisis que un estudio con un suficiente tamaño de muestra y no se va a reproducir aquí. Está claro que los estudios grandes no pueden ser sustituidos por el metanálisis. Por más que se quiera la suma de muchos estudios pequeños (no idénticos ni en los criterios de selección, ni en la recolección de datos) no equivalen a uno

grande. El metanálisis no está exento de limitaciones como procedimiento plenamente científico.

La primera de ellas es que la hipótesis a comprobar mediante el metanálisis se genera por la lectura de parte de la información que luego será utilizada para comprobarla. Esto va en contra del método científico: nunca se puede utilizar la información que da origen a una hipótesis para verificarla. Así se realizan muchos metanálisis: tras comprobar que hay resultados inconsistentes en varios estudios se pone en marcha una revisión sistemática, que utiliza esos mismos estudios para sacar una conclusión.

Otra limitación importante puede provenir de si se consideran o no formalmente independientes todos los estudios que se ponderan en el metanálisis. La independencia formal de las unidades de una muestra es un criterio básico estadístico antes de sacar cualquier media (que es lo que hace el metanálisis). Por lo tanto, ¿son los estudios en los que se basa un metanálisis formalmente independientes? La investigación del presente se apoya en la del pasado e intenta superar las limitaciones de los estudios previos. La metodología tiene influencia sobre el resultado y hay mucha información publicada sobre ello: diferentes diseños dan lugar a resultados distintos, las técnicas de control de errores (por ejemplo, el reparto aleatorio de la intervención y la ocultación de la secuencia aleatoria, el uso del ciego, las técnicas de análisis multivariable, etc.) también influyen en el resultado, muestran resultados más conservadores, etc.⁷ Pues bien, si los estudios de hoy se basan en los de ayer, mejorando aspectos metodológicos que influyen en el resultado, hay un cierto grado de dependencia entre los estudios presentes y los del pasado y se viola en cierto grado la independencia formal de las unidades que componen un metanálisis. Este problema se soluciona creyendo que son independientes los estudios primarios simplemente porque proceden de poblaciones distintas, pero en realidad no es así.

Una tercera limitación es la dificultad de sacar conclusiones cuando ninguno de los estudios individuales que lo componen tiene nada claro. Un ejemplo reciente es el de la rosigitazona.⁸ Ninguno de los estudios individuales que componen ese metanálisis alcanzó un resultado significativo, mientras que la combinación de ellos sí indicó un aumento de la mortalidad cardiovascular en el límite de la significación. ¿Es correcto combinar estudios cuando ninguno de los cuales tiene potencia estadística suficiente para detectar un efecto adverso? Tradicionalmente se decía que no.⁹ Hoy en día, la publicación de un estudio de este tipo en una prestigiosa revista, como lo es el *New England Journal of Medicine*, parece sustentar la opinión contraria. A pesar de ello, hay que ser muy cauto con los resultados derivados de estudios que no tienen potencia estadística suficiente y en los que la mayoría de ellos tan solo encuentra una o dos unidades del efecto que se valora.

Contribuciones a la mejora de la salud

Es indiscutible que se han publicado metanálisis que han cambiado la práctica clínica, como han sido, entre otros, los de los betabloqueantes y los fibrinolíticos en el tratamiento del infarto.^{4,10} El reconocimiento de esta realidad, junto a la búsqueda de procedimientos eficaces y costo-eficientes, en un mundo en el que los costos en salud crecen por encima de la inflación media de un país, ha motivado que la administración sanitaria pública cree agencias de evaluación de tecnologías. En éstas se utilizan de manera rutinaria la revisión sistemática y el metanálisis, en las que se someten a escrutinio procedimientos diagnósticos, terapéuticos y de prevención, con vistas a la emisión

de informes en los que se recomienda lo más acertado según la información existente hasta el momento. Es claramente una finalidad de salud pública, cuyo objetivo primordial es mejorar la salud de la población.

Contribuciones del metanálisis al método científico

Evaluación y comunicación de estudios

Los primeros metanálisis se centraron en ensayos clínicos y algunos de ellos fueron realizados por el grupo de Thomas Chalmers, entonces en el Hospital Monte Sinaí de Nueva York.¹¹ La gran variabilidad en la comunicación de resultados de los ensayos clínicos hacía difícil el hacerse una idea de si el estudio se había realizado correctamente o no. Ello influyó en que el grupo de Chalmers publicara el primer cuestionario de evaluación de un ensayo clínico en 1981,¹² con un doble objetivo: valorar la calidad (para decidir si era digno de ser incluido en un metanálisis) y homogeneizar la forma en que se redactaban los ensayos clínicos para su publicación. Esto era muy importante. Se querían combinar ensayos clínicos, pero de alguna manera se querían seleccionar sólo los que cumplieran ciertos criterios de calidad (reparto aleatorio de la intervención, ciego, etc.). Para ello había que intentar, por un lado, que los que realizaran ensayos dieran todos los detalles metodológicos pertinentes para una correcta evaluación, y por otra parte, tener una herramienta adecuada para esa evaluación. Desde el cuestionario de Chalmers de 1981 se publicaron más de 60 y al final se adoptó el CONSORT (*CONsolidated Standards for Reporting Trials*, véase www.consort-statement.org), que forma parte de los criterios que muchas revistas en la actualidad exigen a los autores, y que se siguen sin cumplir porque los evaluadores no los conocen en detalle.

El metanálisis ha sido pues uno de los impulsores de la evaluación de los ensayos clínicos. Por otra parte, con una cierta frecuencia, los metanalistas de la década de 1980 encontraron que a la hora de sintetizar diferentes estudios había diseños no experimentales que también analizaban el problema de interés. Por lo tanto, de alguna forma fue necesario establecer prioridades entre los diferentes diseños y numerosas sociedades científicas y organizaciones ordenaron los diseños en lo que se dio en llamar "niveles de evidencia". A la par, ante la abundancia de literatura científica existente y la falta de criterio en gran parte de los lectores usuarios, por no haber recibido formación para ello, a principios de los años 1990 se empezaron a publicar directrices para apreciar la calidad de un estudio en diferentes ámbitos. El exponente más claro fue la serie de artículos aparecida en la revista JAMA, que constituyeron el embrión de la Guía JAMA de medicina basada en la "evidencia" (MBE).¹³ (El entrecorillado de la palabra "evidencia" está causado porque "evidencia" en español es lo que no necesita demostración y a lo que se refiere el término inglés "evidence" es a "pruebas".) El metanálisis ha sido pues uno de los que han estado detrás de la MBE, término luego aplicado a diferentes áreas, como salud pública basada en la "evidencia" y enfermería basada en la "evidencia". Uno de los colofones de la MBE ha sido la creación en España y otros países de las agencias de evaluación de tecnologías sanitarias, a las que hicimos antes referencia.

Como fruto de los logros alcanzados con la declaración CONSORT, esta metodología se ha extendido a otros temas, como al propio metanálisis (declaraciones QUOROM y MOOSE), a las pruebas diagnósticas (declaración STARD)

y a los estudios de observación (declaración STROBE). Todos estos protocolos se pueden descargar gratuitamente en la misma página web del CONSORT antes mencionada.

A la par que ha facilitado y mejorado la estandarización y evaluación de los resultados de investigación, el metanálisis ha mostrado la fragilidad de los protocolos de evaluación de la calidad de los estudios publicados. Varios estudios han comprobado que la combinación de resultados de investigaciones originales seleccionadas en función de las puntuaciones de calidad proporcionadas por diferentes protocolos de evaluación de estudios dan lugar a resultados contradictorios. La primera de ellas fue la de Jüni y col.,¹⁴ que aplicaron 25 escalas de calidad distintas de ensayos clínicos a un metanálisis en el que se comparaban las heparinas de bajo peso molecular con las normales. Fue muy interesante comprobar que la selección de los estudios "buenos" con unas escalas indicaba que eran superiores las heparinas de bajo peso molecular, mientras que con otras escalas no había diferencias entre los tipos de heparina. Con posterioridad, otros estudios han encontrado resultados similares.¹⁵ Esto subraya lo difícil que es valorar la calidad de un estudio publicado mediante un protocolo.

Otra consecuencia del alto valor que se concede a la MBE en la época actual, acelerada por el metanálisis, ha sido un mayor reconocimiento a los profesionales conocedores de los diseños de investigación, sobre todo los epidemiólogos. Un ejemplo de ello es la inclusión cada vez más frecuente de profesionales de la metodología de la investigación en la elaboración de guías de práctica clínica. Ha sido un beneficio indirecto, pero muy claro, para un grupo de especialistas con frecuencia no bien entendidos ni apreciados por otros profesionales sanitarios.

Estudio del sesgo de publicación

La conciencia de sesgo de publicación comenzó en 1956 cuando el director de la revista *Journal of Abnormal Social Psychology* señaló que los estudios negativos tenían menos probabilidades de publicarse en su revista.¹⁶ En 1959 se observó en cuatro revistas de psicología que se publicaban muy pocos resultados negativos, un hallazgo que sugirió la presencia de sesgo de publicación;¹⁷ sin embargo, la cuantificación del problema no se consideró hasta 1964.¹⁸ La revisión sistemática, al intentar localizar todos los estudios sobre una pregunta de investigación, ofrece una magnífica oportunidad para valorar si lo que se publica refleja lo que se investiga. Para poder estudiar el sesgo de publicación tiene que haber metanálisis, porque la mayor parte de los procedimientos existentes exigen la síntesis cuantitativa de los estudios, asignando un peso a cada uno de ellos.

Casi todos los trabajos sobre sus determinantes y los procedimientos para detectarlas se han suscitado dentro del metanálisis, a partir de 1980. La constatación de que con frecuencia los estudios incluidos en un metanálisis no suponían una muestra representativa de lo que aparecía en las revistas fue el determinante de la búsqueda de los factores que lo causaban y así poder neutralizarlos. Con anterioridad al metanálisis, la preocupación de si lo publicado representaba adecuadamente lo investigado había sido excepcional. La constatación de que existe ese sesgo ha impulsado iniciativas de registro de todos los estudios en marcha, sobre todo ensayos clínicos, como la base de datos de la Universidad de Oxford de ensayos clínicos en el período perinatal.

El sesgo de publicación puede tener una trascendencia enorme, porque puede distorsionar todo, desde el propio aprendizaje hasta la aplicación de los resultados de la propia investigación, si lo que se publica no responde a la realidad. A pesar de estas posibles consecuencias catastróficas, no se ha publicado ningún trabajo en el que se haya comprobado que por la presencia de un sesgo de publicación se haya cometido un error grave. Las expectativas suscitadas por este error han sido pues minimizadas en la práctica. La razón detrás de esto radica en que la comunidad científica adopta reglas que paliar este error. El sesgo de publicación afecta sobre todo a los estudios pequeños. Cuando unos investigadores encuentran algo llamativo en un estudio pequeño, la filosofía inductista que nos rige motiva que aparezcan otros estudios que intentan replicar ese resultado. Cuando los resultados de los nuevos estudios son discordantes, al final se realizan uno o más estudios grandes, que son la base de la decisión futura.

Por lo tanto, el sesgo de publicación en la práctica ha quedado más como una explicación de la forma en que se producen y publican los resultados científicos, que como una justificación de errores en la toma de decisiones.

Estudio de la heterogeneidad

Ya se ha afirmado que el propio pensamiento inductista motiva la repetición de estudios. Si todos coinciden, el proceso de investigación sobre un tema se detiene. Cuando se prolonga es porque los resultados no son consistentes. Esto es la heterogeneidad, la falta de coincidencia en las conclusiones de diferentes estudios que tratan de responder a la misma pregunta de investigación. La valoración de si una asociación es causal obliga a realizar un análisis del principio de consistencia dentro del metanálisis.

Muchos sitúan al metanálisis en la cúspide de la MBE. Esto es solo así si se cumple una serie de requisitos, entre los que está el que no haya heterogeneidad entre los estudios primarios que se combinan (y el que no se detecte un sesgo de publicación). El metanálisis lo que intenta es sacar una media ponderando diferentes estudios; cualquier ponderación debe ir acompañada de una prueba que valore la heterogeneidad. Si ésta existe, se constata estadísticamente que hay diferencias apreciables entre los estudios que se intentan promediar. La presencia de heterogeneidad es una señal de alerta, tanto para el investigador como para el lector, de que se está intentando sacar una media, cuando en realidad es posible que haya más de una.

Muchos investigadores consideran que la existencia de heterogeneidad es un inconveniente en un metanálisis, cuando en realidad no debiera ser así. La constatación de la heterogeneidad permite justificar la razón de por qué abunda la información sobre un tema. Justificar la heterogeneidad es algo que tiene una gran importancia, porque permite identificar las razones del porqué de las discordancias y da elementos clave de información para la realización de los futuros estudios. Todo metanálisis tiene que realizar un análisis de la heterogeneidad. La razón es doble, de índole metodológica (no se pueden combinar estudios heterogéneos) y biológica, ya que es posible que haya una justificación causal para la heterogeneidad.

No es éste el lugar para exponer todos los factores que pueden producir heterogeneidad, se pueden encontrar en revisiones al respecto.^{19,20} Es fácil de entender para muchos que una asociación puede cambiar si la población es distinta, si el efecto no es el mismo o la exposición es diferente. Quizá lo más interesante para los investigadores, y

la propia MBE, es que el método científico en sí también introduce variabilidad: no coinciden los diferentes diseños entre sí (casos y controles frente a cohortes), las características de control de errores (tipo de reparto aleatorio de una intervención, ciego) también introducen variabilidad y lo mismo sucede con la forma en que se recoge la información. Esto supone una gran riqueza de información para las personas interesadas en el método de investigación.

Tendencias futuras

El metanálisis sigue un crecimiento exponencial en el número de publicaciones que aparecen. Hay un gran número de investigadores que se plantean responder un sin número de preguntas de investigación mediante la revisión sistemática y no es raro encontrar en la base de datos de la *Cochrane Library* revisiones sistemáticas que tan solo han encontrado un estudio. En esta vorágine se asiste en el presente, no ya al análisis de los efectos primarios de los estudios individuales, sino a la combinación de efectos secundarios o adversos. En los artículos publicados, la comunicación de estos efectos, que no forman parte del objetivo principal de la investigación, no es tan uniforme y las posibilidades de error aumentan. Conviene en estos casos contactar con los autores de los estudios y pedirles una información más actualizada, como por ejemplo se hizo en un metanálisis de los efectos adversos de los fármacos anti-factor de necrosis tumoral (TNF) en el tratamiento de la artritis reumatoidea.²¹

Otra tendencia que se aprecia es la mayor aparición de revisiones sistemáticas de metanálisis, que se pueden rea-

Tabla 1. Limitaciones y contribuciones del metaanálisis.

Contribuciones	
Análisis sistemático de la consistencia entre diferentes estudios	
Elucidación de asociaciones (etiológicas, diagnósticas, pronósticas, terapéuticas)	
Mejores análisis de decisiones (análisis de coste-efectividad, etc.)	
Desarrollo de la medicina basada en la evidencia	
Mejor evaluación y lectura de los estudios	
Niveles de calidad de los distintos estudios	
Fragilidad de los criterios de evaluación de los estudios	
Mayor reconocimiento de los conocedores del método científico	
Estudio del sesgo de publicación	
Justificación de las discordancias entre estudios sobre el mismo tema	
Limitaciones	
Origen de la hipótesis en estudios que luego se utilizan para verificarla	
Falta de independencia formal entre los estudios	
Sacar conclusiones de un conjunto de estudios en los que ninguno observa nada significativo	

lizar con diferentes propósitos: valoración de la calidad de los metanálisis publicados,²² comparación de procedimientos estadísticos,²³ etc. Las técnicas de simulación de datos permiten el desarrollo de procedimientos estadísticos de detección del sesgo de publicación. Un ejemplo reciente es el trabajo de Peters y col.²⁴ en el que se ha refinado el procedimiento de regresión sobre el gráfico en embudo. No obstante, estos procedimientos debieran valorarse en una serie de metanálisis reales para ver cuál es su funcionamiento en la práctica y no tan solo en una serie de metanálisis inventados o simulados en un ordenador.

Se echa en falta en el estudio de la heterogeneidad una aproximación sistemática en la delimitación de los factores que pueden influir en su presencia. La información exis-

tente sobre determinantes de heterogeneidad se encuentra dispersa en distintos metanálisis, que han hecho un esfuerzo por delimitar las razones de la falta de coincidencia. Para ofrecer una visión global y no fragmentada por los resultados de metanálisis individuales que utilizan técnicas muy diversas, se requeriría una revisión sistemática de metanálisis, con obtención de información de los estudios primarios que la componen.²⁵

Corolario final

Las limitaciones y contribuciones del metanálisis se resumen en la Tabla 1. El metanálisis, denostado por algunos, ha propiciado el progreso de la MBE y lo que de ella

se ha derivado, como son las agencias de evaluación de tecnologías sanitarias. Los beneficios para la salud son claros. En un contexto científico, el metanálisis es fruto del paradigma inductista de investigación que nos gobierna, en el que ofrece un análisis sistemático del principio de consistencia, pero no está exento de limitaciones científicas: con frecuencia la hipótesis se confirma con la misma información que la origina, y es difícil asumir la estricta independencia de los estudios que lo componen. Ha aportado una profundización en el sesgo de publicación y en las razones que motivan las discrepancias entre los estudios individuales que tratan la misma pregunta de investigación.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2008
www.siic.salud.com

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

Bibliografía

1. Delgado Rodríguez M, Palma S. Aportaciones de la revisión sistemática y del metaanálisis a la salud pública. Rev Esp Salud Públ 80:483-90, 2006.
2. Confucio. Mencio. Los cuatro libros. Madrid: Al-faguara, 1982.
3. Hill AB. The environment and disease: association or causation? Proc Royal Soc Med 58:295-300, 1965.
4. Lau J, Animan EM, Jimenez-Silva J, Kupelnick B, Mosteller F, Chalmers TC. Cumulative meta-analysis of therapeutic trials for myocardial infarction. N Engl J Med 327:248-254, 1992.
5. Rodríguez Tapióles R, Pueyos Sánchez A, Bueno Cavanillas A, Delgado Rodríguez M, Gálvez Vargas R. Proporción de enfermedad atribuible al tabaco en la provincia de Granada. Med Clín (Barc) 102:571-574, 1994.
6. Pettiti DB. Meta-analysis, decision analysis and cost-effectiveness analysis. 2ª ed. Nueva York: Oxford University Press, 2000.
7. Schulz KF, Chalmers I, Hayes RJ, Altman DG. Empirical evidence of bias. Dimensions of methodological quality associated with estimates of treatment effects in controlled trials. JAMA 273:408-412, 1995.
8. Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. N Engl J Med 356:2457-71, 2007.
9. Boissel JP, Blanchard J, Panak E, Peyrioux JC, Sacks H. Considerations for the meta-analysis of randomized clinical trials. Summary of a panel discussion. Controlled Clin Trials 10:254-281, 1989.
10. Yusuf S, Peto R, Lewis J, Collins R, Sleight P. Beta blockade during and after myocardial infarction: an overview of the randomized trials. Prog Cardiovasc Dis 27:335-71, 1985.
11. Sacks H, Kupfer S, Chalmers TC. Are uncontrolled clinical studies ever justified? N Engl J Med 303:1067, 1980.
12. Chalmers TC, Smith H Jr, Blackburn B, Silverman B, Schroeder B, Reitman D, Ambroz A. A method for assessing the quality of a randomized control trial. Control Clin Trials 2:31-49, 1981.
13. Guyatt G, Oxmann R, Hayward D. User's guide to the medical literature. American Medical Association, edición electrónica, 2002.
14. Jüni P, Witschi A, Bloch R, Egger M. The hazards of scoring the quality of clinical trials for meta-analysis. JAMA 282:1054-60, 1999.
15. Herbison P, Hay-Smith J, Gillespie WJ. Adjustment of meta-analyses on the basis of quality scores should be abandoned. J Clin Epidemiol 59:1249-56, 2006.
16. Smith MB. Editorial. J Abnorm Social Psychol 52:1-4, 1956.
17. Sterling RJ. Publication decisions and their possible effects on inferences drawn from test of significance or viceversa. J Am Stat Assoc 54:30-34, 1959.
18. Smart RG. The importance of negative results in psychological research. Can Psychol 5:225-232, 1964.
19. Pettiti DB. Approaches to heterogeneity in meta-analysis. Stat Med 20:3625-33, 2001.
20. Delgado Rodríguez M. Revisión sistemática de estudios: metaanálisis. Barcelona: Ed. Signo SA, 2005.
21. Bongartz T, Sutton AJ, Sweeting MJ, Buchan I, Matteson EL, Montori V. Anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infections and malignancies systematic review and meta-analysis of rare harmful effects in randomized controlled trials. JAMA 295:2275-2285, 2006.
22. Jadad AR, Cook DR, Jones A, et al. Methodology and reports of systematic reviews and meta-analyses. A comparison of Cochrane reviews with articles published in paper-based journals. JAMA 280:278-80, 1998.
23. Villar J, Mackey ME, Carroli G, Donner A. Meta-analyses in systematic reviews of randomised controlled trials in perinatal medicine: comparison of fixed and random effects models. Stat Med 20:3635-47, 2001.
24. Peters JL, Sutton AJ, Jones DR, Abrams KR, Rushton L. Comparison of two methods to detect publication bias in meta-analysis. JAMA 295:676-680, 2006.
25. Delgado-Rodríguez M. Systematic reviews of meta-analyses: applications and limitations. J Epidemiol Commun Health 60:90-92, 2006.

Asociación de *Pneumocystis jiroveci* con otros patógenos respiratorios en el lavado broncoalveolar

Association of Pneumocystis jiroveci with others respiratory pathogens in bronchoalveolar fluids


Amadeo Javier Bava, Columnista Experto de SIIC
Médico, Hospital de Enfermedades Infecciosas "Francisco J. Muñiz", Buenos Aires;
Cátedra de Micología, Facultad de Ciencias Exactas, Universidad Nacional de La Plata,
La Plata, Argentina

Mirta Robles, Hospital de Enfermedades Infecciosas "Francisco J. Muñiz", Buenos Aires, Argentina
Raúl Prieto, Hospital de Enfermedades Infecciosas "Francisco J. Muñiz", Buenos Aires, Argentina

Abstract

The eventual co-infection of *Pneumocystis jiroveci* with bacterial, fungal and parasitological respiratory pathogens in 52 respiratory secretions was evaluated. The samples obtained by bronchoalveolar lavage belong to AIDS patients treated in the Respiratory Intensive Care Unit of Muñiz Hospital. They were consecutively processed between January and September of 2006 in different laboratories of Muñiz Hospital, resulting all of them positive for *P. jiroveci*. *Mycobacterium tuberculosis* was isolated in 2 (3.84%) out of the evaluated samples while a significant number of *Streptococcus pneumoniae* ($n = 2$), *Haemophilus influenzae* y *Pseudomonas aeruginosa* appeared in other 4 (7.69%). The obtained results revealed the presence of at least one respiratory pathogen other than *P. jiroveci* in 12% of evaluated samples, being these values lower than those expected by us, on account of the impaired immunologic status of evaluated patients. The number of detected co-infections with different pathogens could decrease probably because of the empiric treatment with antibiotic, the absence of viral studies and the inadequate transport of the sample. The scanty number of associations was probably due to the moment of sample recollection; *P. jiroveci* was the predominant pathogen over the other ones eventually present in the respiratory tract.

Key words: pulmonary pneumocystosis, mixed pulmonary infections, *Pneumocystis jiroveci*

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

Resumen

Se evaluó la eventual asociación de *Pneumocystis jiroveci* con otros patógenos respiratorios bacterianos, fúngicos y parasitarios, en 52 muestras de secreciones respiratorias obtenidas por lavado broncoalveolar, pertenecientes a pacientes con sida, internados en la Unidad de Cuidados Intensivos Respiratorios del Hospital Muñiz. Todas ellas fueron procesadas en forma consecutiva en los diferentes laboratorios del Hospital Muñiz, entre enero y septiembre de 2006 y fueron positivas para la presencia de *P. jiroveci*. En 2 (3.84%) de las muestras se aisló *Mycobacterium tuberculosis* y en otras 4 (7.69%) cantidades consideradas como significativas de *Streptococcus pneumoniae* ($n = 2$), *Haemophilus influenzae* y *Pseudomonas aeruginosa*. Los resultados obtenidos revelaron la presencia de al menos un copatógeno respiratorio en el 12% de las muestras examinadas, cifra menor a la esperada, teniendo en cuenta el deterioro inmunológico de los pacientes evaluados. El empleo empírico de antibióticos, la no inclusión de estudios virológicos y el transporte inadecuado podrían disminuir el número de coinfecciones detectadas con diferentes patógenos. Probablemente, el escaso número de coinfecciones podría deberse a que en el momento de tomada la muestra, es *P. jiroveci* el microorganismo predominante sobre otros eventualmente presentes en el aparato respiratorio.

Palabras clave: neumocitosis pulmonar, infecciones pulmonares mixtas, *Pneumocystis jiroveci*

Introducción

La neumocitosis pulmonar (PCP) es una de las infecciones oportunistas más frecuentes entre los pacientes con sida.¹ En alrededor del 35% de las secreciones respiratorias remitidas al laboratorio de Parasitología del Hospital de Enfermedades Infecciosas "Francisco J. Muñiz" para la investigación de *Pneumocystis jiroveci*, provenientes de pacientes con sida internados en la Unidad de Cuidados Intensivos Respiratorios, se confirma la presunción diagnóstica de neumocitosis pulmonar.²

Las secreciones respiratorias obtenidas por lavado broncoalveolar constituyen el material clínico de elección para el diagnóstico de la PCP; no obstante, el esputo inducido puede, en principio, reemplazarlo en pacientes en quie-

nes los procedimientos endoscópicos no son accesibles.^{3,4} La falta de desarrollo *in vitro* de *P. jiroveci* obliga al diagnóstico de esta infección mediante la visualización de los diferentes elementos del ciclo de vida del microorganismo (principalmente quistes y trofozoitos), ya sea en preparaciones en fresco o previamente coloreadas de secreciones respiratorias.⁵

La observación de los exudados espumosos provenientes del alvéolo pulmonar de los pacientes con PCP, que muestran una morfología microscópica de "panal de abejas", permite un diagnóstico certero de esta afección en estos pacientes.⁶

El grave compromiso inmunológico de los pacientes con sida los hace susceptibles de padecer infecciones mixtas por variados microorganismos (distintas especies de bacterias, virus, hongos y protozoarios), lo cual también podría aplicarse a los episodios de PCP.⁷

El propósito de este trabajo es establecer eventuales asociaciones del agente causal de la PCP, *P. jiroveci*, con otros patógenos respiratorios primarios o potenciales (con ex-

Recepción: 25/3/2008 - Aprobación: 9/9/2008

Primera edición, www.siiicalud.com: 12/9/2008

Enviar correspondencia a: Amadeo Javier Bava, Hospital de Enfermedades Infecciosas "Francisco J. Muñiz", Uspallata 2272, Buenos Aires, Argentina
javabava@biol.unlp.edu.ar

cepción de los virus), en los pacientes con sida y diagnóstico presuntivo de PCP internados en la Unidad de Cuidados Intensivos Respiratorios (UCIR) del Hospital Muñiz.

Materiales y métodos

Se evaluaron 52 muestras de secreciones respiratorias obtenidas por lavado broncoalveolar, procesadas en forma consecutiva en los laboratorios de Parasitología, Micobacteriología, Micología y Bacteriología del Hospital Muñiz, entre el 2 de enero y el 30 de septiembre de 2006. Todas ellas fueron positivas para la presencia de *Pneumocystis jiroveci* por microscopia y pertenecían a pacientes con diagnóstico de sida internados en la UCIR.

Fueron tenidos en cuenta los resultados obtenidos en los respectivos laboratorios para la investigación de parásitos (microscopia), hongos (microscopia y cultivos), bacterias potencialmente patógenas (cultivos) y micobacterias (microscopia y cultivos).

La presencia de *P. jiroveci* fue puesta de manifiesto por la visualización de estructuras con forma de "panal de abejas" correspondientes al exudado espumoso que cubre los alvéolos pulmonares (patognomónicas de la PCP) en el examen en fresco del concentrado de los materiales remitidos.⁶ Los hallazgos de la microscopia en fresco fueron confirmados mediante la aplicación a extendidos fijados con calor de estos concentrados, de una modificación rápida de la coloración de Grocott⁸ y eventualmente de la coloración de Giemsa, que permitieron evidenciar, respectivamente, las formas quísticas y trofozoitos, de *P. jiroveci*.

La coloración de Kinyoun fue aplicada para la investigación de bacterias filamentosas del género *Nocardia* y ooquistes de *Cryptosporidium* sp. y *Cyclospora cayotaniensis*, todos ellos ácido-resistentes, en los mencionados materiales.

Los resultados de los cultivos para la investigación de hongos y bacterias fueron obtenidos de las correspondientes historias clínicas. La investigación de micobacterias se realizó mediante microscopia con la coloración de Ziehl-Neelsen y posteriores cultivos en medios de Lowenstein-Jensen y con piruvato de sodio, de los concentrados de los materiales previamente descontaminados y homogeneizados con el método de Petroff.⁹

En el laboratorio de Bacteriología se aplicó la microscopia previa coloración de Gram a los concentrados para determinar la presencia de células epiteliales planas, bronquiales, macrófagos, leucocitos polimorfonucleares y bacterias. Los materiales fueron allí evaluados en forma cuantitativa, mediante su cultivo en agar sangre de carnero y agar chocolate.

Las bacterias recuperadas con potencial neumopatógeno fueron jerarquizadas según el tipo y cantidad de células presentes en la microscopia y la concentración de unidades formadoras de colonias (> 10⁴ UFC/ml) desarrolladas.

Resultados

En 2 (3.84%) de los materiales investigados, ambos bacilos cópicamente negativos, además de la presencia de *P. jiroveci* se obtuvo desarrollo de *Mycobacterium tuberculosis*, mientras que en otros 4 (7.69%), el estudio bacteriológico reveló el desarrollo en cantidades significativas (> 10⁴ UFC/ml) de especies bacterianas eventualmente relacionadas con patología pulmonar (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* y *Pseudomonas aeruginosa*).

La microscopia para hongos, micobacterias y parásitos (examen en fresco y diferentes coloraciones) de las mues-

tras positivas para *P. jiroveci* fue negativa en todos los casos, así como los cultivos para hongos.

Discusión

La PCP ha sido descrita como una de las infecciones oportunistas con mayor prevalencia entre los pacientes con sida, no obstante lo cual, sólo aproximadamente el 20% del total de los lavados broncoalveolares de los pacientes con sida internados en diferentes salas del Hospital de Enfermedades Infecciosas "Francisco J. Muñiz" enviados al laboratorio de Parasitología para el diagnóstico de PCP, son positivas. Este porcentaje de muestras positivas para *P. jiroveci* se eleva a 35% cuando se trata de secreciones respiratorias provenientes de pacientes internados en la UCIR del mencionado hospital.²

Gran parte de los pacientes con PCP, debido al deterioro de su estado general, reciben tratamiento empírico, basado en las características clínicas y radiológicas presentes al momento de la internación. Otras veces, el diagnóstico etiológico definitivo no se realiza, ante la imposibilidad de obtener secreciones respiratorias mediante el lavado broncoalveolar.

Estos tratamientos empíricos, que en general deben poseer un amplio especto de actividad antibacteriana, pueden ocasionalmente tener actividad deletérea sobre otros patógenos respiratorios que eventualmente pueden acompañar a *P. jiroveci*.

La metodología microbiológica de diagnóstico está relacionada con el tipo de material procesado, en el caso de otras muestras diferentes del lavado broncoalveolar se requieren métodos más sensibles que los empleados en el presente estudio, tales como la inmunofluorescencia directa con anticuerpos monoclonales.¹⁰ No obstante, cuando aplicamos esta técnica en nuestros pacientes no obtuvimos diferencias significativas respecto de la microscopia en fresco, lo cual atribuimos a la gran carga microbiana presente en las muestras.¹¹

Respecto de la metodología de diagnóstico de la PCP empleada en nuestro laboratorio, ésta resultado rápida, económica, se encuentra al alcance de laboratorios de baja complejidad y se muestra eficaz en la identificación de *P. jiroveci* en los pacientes internados en nuestro hospital.² Cabe recordar que teniendo en cuenta el tipo de pacientes asistidos en el Hospital Muñiz, por lo general inmunodeprimidos y portadores de múltiples infecciones, la metodología elegida es aquella que posee mayores posibilidades de visualizar una amplia gama de microorganismos y no únicamente *P. jiroveci*.

La inmunodepresión grave que sufren los pacientes con sida, en particular aquellos internados en la UCIR, favorece la asociación de patógenos, los cuales eventualmente pueden incluir *P. jiroveci*.⁷ No obstante, el examen microscópico de los materiales respiratorios remitidos al Laboratorio de Parasitología para el diagnóstico de PCP, sólo esporádicamente muestra otros patógenos respiratorios o sistémicos (tanto parásitos, como bacterias y hongos), lo cual crea la impresión de que la asociación de *P. jiroveci* con otros microorganismos patógenos respiratorios es rara. En los últimos años sólo hemos observado la asociación de *P. jiroveci* con *Cryptococcus neoformans* (determinada por la presencia de levaduras capsuladas) y *Strongyloides stercoralis* (establecida por la presencia de larvas del nematelminto) (Bava AJ, datos no publicados).

En el presente estudio se puso de manifiesto que en el 12% de los materiales investigados, *P. jiroveci* se encontró acompañado de otros patógenos respiratorios: *Myc-*

bacterium tuberculosis, *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* y *Pseudomonas aeruginosa*.

Al respecto, Mootsikapun y col.¹¹ encontraron *Mycobacterium tuberculosis* (37%), *Pneumocystis jiroveci* (24%) y *Cryptococcus neoformans* (15%) como los agentes causales más frecuentemente relacionados a la patología pulmonar en los pacientes con sida por ellos evaluados. La coexistencia de infecciones pulmonares observada por estos autores—que alcanza al 10.5%—es similar a la hallada en el presente trabajo, y la asociación de *P. carinii* y *Cryptococcus neoformans* fue la más frecuente.

Quizás en el presente estudio el porcentaje de materiales con otros patógenos respiratorios, además de *P. jiroveci*, podría haber sido mayor de haberse incluido en él estudios virológicos, teniendo en cuenta la importancia de las infecciones por citomegalovirus en estos pacientes.¹² No obstante, si bien citomegalovirus es frecuentemente reconocido en secreciones pulmonares de pacientes con sida e infecciones respiratorias, su papel preciso como patógeno primario permanece controvertido en muchos casos.¹² No obstante, ha sido recuperado del 40%-50% de los pacientes con PCP asociada al sida y en el 20%-40% de pacientes con sida y otras infecciones oportunistas.¹³

Se agrega a ello el hecho de que probablemente los tratamientos antibióticos empíricos, realizados en estos pacientes previamente a la toma de la muestra, así como su remisión a los laboratorios en forma incorrecta pueden ser causa de resultados falsos negativos.

Ewig y col.⁷ recuperaron patógenos bacterianos de secreciones respiratorias obtenidas por lavado broncoalveolar en 19 (48%) de 40 pacientes con sida: *Streptococcus pneumoniae* (crecimiento exagerado en cultivos) y *Mycoplasma pneumoniae*, pero no de pacientes HIV negativos con patología respiratoria. Estos autores establecieron que las coinfecciones no parecen ser cofactores re-

levantes en la mortalidad de los pacientes portadores, pero sí que su diagnóstico favorece su tratamiento inmediato.

Castro y col.¹⁴ estudiaron retrospectivamente la incidencia y las características clínicas de la coinfección por *P. jiroveci* y *M. tuberculosis* en pacientes con sida, en 2 651 sujetos internados con probable tuberculosis o PCP, entre 1995 y 2004. Entre ellos, 99 pacientes fueron diagnosticados con PCP (81 presuntivamente y 18 con certeza) y 35 fueron casos nuevos de tuberculosis. Entre ellos, sólo 17 pacientes tuvieron una coinfección por ambos patógenos.

Nuestros pacientes, al igual que los referidos en esta serie, poseen por lo general recuentos en sangre venosa periférica de linfocitos T CD4+ que no superan las 100 células/ μ l (datos no publicados), lo cual es un marcador indirecto del grave deterioro inmunológico que cursan y la elevada posibilidad de padecer múltiples infecciones oportunistas. Debe tenerse en cuenta que la PCP se manifiesta clínicamente cuando estos recuentos son menores a los 200 linfocitos TCD4+/ μ l, mientras que otras infecciones fúngicas y parasitarias se hacen evidentes con valores aun más bajos.

Por ello, podríamos concluir que los resultados obtenidos representan un porcentaje menor al real de infecciones respiratorias mixtas que incluyen a *P. jiroveci* como agente causal. La falta de asociación de *P. jiroveci* con otros patógenos en las infecciones pulmonares de los pacientes evaluados igualmente podría deberse a que en el momento de la toma de la muestra, es este microorganismo el que predomina como patógeno, sobre otros eventualmente presentes en el árbol bronquial.

Es importante para el laboratorista que realiza el procesamiento de este tipo de muestras tener en cuenta la probable coexistencia de otros patógenos y que el estudio microbiológico no debe concluir con la visualización de *P. jiroveci*.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2008
www.siic.salud.com

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

Bibliografía

1. Wazir JF, Ansari NA. Pneumocystis carinii infection. Update and clinical review. Arch Pathol Lab Med 128:1023-27, 2004.
2. Lehmann E, De Vedia L, Prieto R, Bava AJ. Pneumocystis jiroveci en secreciones respiratorias de pacientes con SIDA internados en cuidados intensivos respiratorios. El Mufiiz Hoy 4:75-78, 2006.
3. Kroe DM, Kirsch CM, Jensen WA. Diagnostic strategies for Pneumocystis carinii pneumonia. Semin Resp Infect 12:70-78, 1997.
4. Turner D, Schwarz Y, Yust I. Induced sputum for diagnosing Pneumocystis carinii pneumonia in HIV patients: new data, new issues. Eur Respir J 21:204-8, 2003.
5. Baughman RP. Current methods of diagnosis. In: Walter, PD, ed. Pneumocystis carinii Pneumonia. New York: Marcel Dekker; pp. 381-401, 1994.

6. Bava AJ, Cattaneo S, Bellegarde E. Diagnosis of pulmonary pneumocystosis by microscopy on wet mount preparations. Rev Inst Med Trop S Paulo 44:279-82, 2002.
7. Ewig S, Bauer T, Schneider C, Pickenhain A, Pizzulli L, Loos U, Lüderitz B. Clinical characteristics and outcome of Pneumocystis carinii pneumonia in HIV-infected and otherwise immunosuppressed patients. Eur Respir J 8:1548-1553, 1995.
8. Bava AJ. Coloración rápida para la identificación de quistes de Pneumocystis carinii en materiales respiratorios. Acta Bioquím Clin Latinoam 37:189-192, 2003.
9. Ghosh HK, Cobb M, Pacey DP, Conklin S. Experience with a simplification of the Petroff method for laboratory diagnosis of mycobacteria in sputum. Pathology 10:257-61, 1978.
10. Aslanzadeh J, Stelmach PS. Detection of

- Pneumocystis carinii with direct fluorescence antibody and calcofluor white stain. Infection 24:248-250, 1996.
11. Mootsikapun P, Chetchoisak P, Intarapoka B. Pulmonary infections in HIV infected patients. J Med Assoc Thai 79:477-85, 1996.
12. Waxman AB, Goldie SJ, Brett-Smith H, Matthey RA. Cytomegalovirus as a primary pulmonary pathogen in AIDS. Chest 111:128-34, 1997.
13. Bozzette SA. Impact of Pneumocystis carinii and Cytomegalovirus on the course and outcome of atypical pneumonia in advanced human immunodeficiency virus disease. J Infect Dis 165:93-8, 1992.
14. Castro JG, Manzi G, Espinoza L, Campos M, Boulanger C. Concurrent PCP and TB pneumonia in HIV infected patients. Scand J Infect Dis 39:1054-8, 2007.

Fe de Erratas

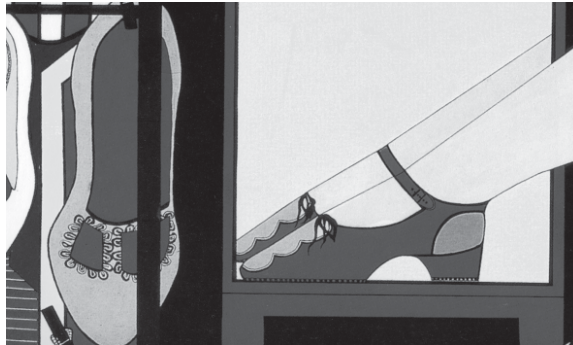
El orden correcto de los coautores del artículo original de G. David Batty, "Obesidad y mortalidad en hombres según el estado de su enfermedad coronaria" (*Obesity and mortality in men according to coronary heart disease status*) aparecido en Salud(i)Ciencia 16(2):183-188, 2008, es: George Davey Smith, MD, Department of Social Medicine, University of Bristol, Bristol, Reino Unido; João G. Alves, MD, Instituto Materno Infantil de Pernambuco, Recife, Brasil; Michael G. Marmot, FRCP, Department of Epidemiology and Public Health, University College London, Londres, Reino Unido; Martin J. Shipley, MSc, Department of Epidemiology and Public Health, University College London, Londres, Reino Unido.

Características de los trastornos alimentarios en la adolescencia

Characteristics of food disorders in adolescents

(especial para SIIC © Derechos reservados)

«El autoconcepto es el rasgo de personalidad que mayor relación mantiene con los trastornos alimentarios. Sin embargo, está también muy documentada la relación que guardan con otras características como el perfeccionismo, el miedo a madurar, la ansiedad y la desconfianza interpersonal.»



Entrevista exclusiva a
Alfredo Goñi Grandmontagne
Catedrático de Psicología Evolutiva y de la Educación, Universidad del País Vasco/Euskal Herriko Unibertsitatea, Vitoria-Gasteiz, España

Página del autor: www.siicsalud.com/dato/dat043/05531003a.htm

SIIC: ¿A qué se debe el aumento de la incidencia y prevalencia de los trastornos de la conducta alimentaria?

AGG: Muchas personas no están a gusto con su cuerpo. Esto tiene directamente que ver con el hecho de que en nuestra sociedad impera el ideal corporal de la delgadez: la delgadez aparece asociada al éxito, a la belleza, al autocontrol y a otras cualidades positivas. Los medios de comunicación difunden persistentemente este modelo. Pero el modelo es prácticamente imposible de alcanzar y, cuando la gente compara la imagen corporal propia con el ideal interiorizado, surgen fácilmente sentimientos de insatisfacción corporal y personal, de ansiedad, y una necesidad compulsiva de cambio físico. De ahí a la aparición de trastornos de conducta alimentaria no hay a veces más que un corto trecho: el del recurso a métodos (inanición, purgas mediante vómitos, diuréticos o laxantes, ejercicio físico compulsivo o de desgaste de zonas corporales concretas) que, como sucede en el caso de la anorexia y la bulimia, ponen en grave peligro la salud física y psicológica.

Los medios de comunicación no son, con todo, los únicos factores etiológicos de las patologías alimentarias, a ellos hay que sumar los comentarios de los otros significativos (familiares, amigos), la insatisfacción de la madre con su propio cuerpo, las costumbres familiares en la alimentación o la práctica de deportes que requieren un cuerpo extremadamente delgado (gimnasia rítmica, atletismo, etcétera).

La exposición a todos estos factores hace que la patología, una vez instaurada, tienda a mantenerse. Y la dificultad de librarse de estas influencias de naturaleza sociocultural es precisamente la que explica el aumento de la prevalencia de los trastornos de la conducta alimentaria.

SIIC: ¿Cuál es la población principalmente afectada? ¿Ha variado su composición?

AGG: El porcentaje de población general afectado por anorexia oscila, de unos estudios a otros, entre el 0.2 y el 0.8, pero la cifra se dispara hasta el 1.3 si se toma en cuenta sólo la población femenina adolescente. La bulimia, sobre la que se dispone de datos menos precisos, se sitúa entre el 1.13% y el 1.20%, predominando entre las jóvenes adolescentes.

Se hace necesario resaltar que, aunque la anorexia y la bulimia son patologías típicamente femeninas en una proporción de 9 a 1 respecto de los hombres, se está observando en los últimos años un aumento de la incidencia de estos trastornos entre la población masculina. De otro lado, este tipo de patologías, muy propias de las sociedades occidentales industrializadas, se empieza a dejar notar también en la población inmigrante. Respecto de la clase social, aun cuando en un principio se mantuvo que afectaba de forma predominante los estratos sociales medios-altos, actualmente se comprueba una incidencia similar en todas las clases sociales. Lo cierto, en definitiva, es que la incidencia de las patologías alimentarias es creciente y que se hace necesaria su detección precoz.

SIIC: ¿Existe relación entre los trastornos de la conducta alimentaria y las características de la personalidad? ¿Podría describir el carácter de esta relación?

AGG: El autoconcepto es el rasgo de personalidad que mayor relación mantiene con estos trastornos. Sin embargo, está también muy documentada la relación que guardan con otras características como el perfeccionismo, el miedo a madurar, la ansiedad y la desconfianza interper-

sonal debido a que tales rasgos están incluidos en el *Eating Disorders Inventory* (EDI).

El perfeccionismo se asocia con la insatisfacción corporal, ya que induce a ser y tener todo perfecto, incluso el cuerpo. La ansiedad siempre está presente en los adolescentes con alta insatisfacción corporal, derivada del rechazo a su cuerpo y de la búsqueda del cuerpo ideal. En cuanto a la relación entre el miedo a madurar y la insatisfacción corporal no es tan evidente como inicialmente se pensó y se han encontrado resultados contradictorios al respecto. Ni tampoco se confirma en todos los estudios que quienes tienen un autoconcepto físico negativo presenten más dificultades en sus relaciones con los demás.

Como conclusión, podemos decir que la relación entre los factores de personalidad y la insatisfacción corporal no nos es bien conocida en todos sus extremos, a pesar de su indudable relevancia.

SIIC: ¿Cuáles son los indicadores de riesgo de trastorno de la conducta alimentaria?

AGG: No siempre resulta fácil distinguir entre los indicadores de riesgo de patología alimentaria y los indicadores de hábitos normales en el cuidado del aspecto físico ya que ambos están estrechamente relacionados y la línea que separa unos de otros es muy sutil. Los factores generales que habitualmente se citan como posibles indicios de un trastorno de la conducta alimentaria son los siguientes: sexo femenino, adolescencia y preadolescencia, antecedentes personales y familiares de obesidad, hábitos alimentarios personales y familiares, práctica de determinados deportes o actividades (ballet, gimnasia), acontecimientos vitales estresantes en los dos últimos años, conflictividad familiar, conflictividad en la integración escolar o en las relaciones interpersonales, mala información nutricional, bajo autoconcepto y poca asertividad. Sin embargo, es la insatisfacción corporal la que se ha revelado como el único predictor fiable, por lo que un índice bajo de autoconcepto físico puede utilizarse como síntoma no desdeñable de un posible trastorno alimentario.

SIIC: ¿Existe asociación entre la conducta alimentaria, el autoconcepto físico y la práctica deportiva?

AGG: Los datos de nuestra investigación refrendan esta asociación en dos sentidos: por un lado, entre el autoconcepto físico y la práctica deportiva, y por otro, entre la práctica deportiva y los trastornos de conducta alimentaria. Y esta asociación se complementa y se explica al existir una relación inversa entre autoconcepto físico positivo y el riesgo de padecer los trastornos de conducta alimentaria. En definitiva, puede concluirse que el deporte practicado de forma habitual mejora el autoconcepto físico, lo que redundará en menor insatisfacción corporal y por lo tanto en menor riesgo de anorexia o bulimia. No obstante, está también perfectamente comprobado que no toda práctica deportiva produce tales efectos positivos; aun más, determinadas prácticas deportivas pueden interpretarse como un síntoma de posibles problemas psicósomáticos.

SIIC: ¿Cómo reconocer si una práctica deportiva intensa se asocia o no a un trastorno de la conducta alimentaria?

AGG: El efecto del ejercicio físico sobre la imagen corporal y el autoconcepto físico es muy importante, pero

necesita ser explicado adecuadamente. Al parecer, un nivel moderado de actividad deportiva realizada de forma sistemática ayuda a prevenir los trastornos alimentarios, ya que el ejercicio físico procura un mejor cuerpo, con lo cual la insatisfacción corporal es menor, así como la impulsividad por adelgazar. Pero la línea que separa el ejercicio físico saludable del realizado por obsesión es muy delgada; en numerosas ocasiones la práctica deportiva está relacionada con la insatisfacción corporal y se convierte en un intento de controlar el peso y de reducir dicha insatisfacción corporal.

Asimismo, y más específicamente, en los trastornos de la conducta alimentaria ya diagnosticados también ejerce un papel impreciso: la práctica clínica afirma que resulta conveniente realizar deporte habitualmente en los trastornos bulímicos, pero no siempre es adecuado hacerlo en los trastornos anoréxicos.

SIIC: ¿En qué consiste el inventario de trastornos de la conducta alimentaria y cuál es su finalidad?

AGG: Cuestionarios anteriores al EDI únicamente se centraban en evaluar la anorexia, mientras que el EDI examina los aspectos cognitivos y conductuales de la anorexia y de la bulimia, además de que puede ser aplicado tanto a población normal como clínica. Está formado por 64 ítem agrupados en ocho escalas: Impulso para adelgazar, Síntomas bulímicos, Insatisfacción corporal, Baja autoestima o ineficacia, Perfeccionismo, Desconfianza interpersonal, Identificación de la interocepción y Miedo a madurar. Existe una traducción y adaptación española validada y con aceptables propiedades psicométricas. Se trata de un instrumento de medida ampliamente aceptado, lo cual no es óbice para que indiquemos alguna de sus limitaciones, como las siguientes: está dirigido exclusivamente a mujeres; está pensado únicamente para su aplicación en contextos clínicos y una vez diagnosticada la patología alimentaria; el esfuerzo que exige cumplimentarlo, dada su excesiva longitud (64 ítem).

SIIC: ¿En qué consiste el cuestionario de autoconcepto físico y cuál es su utilidad?

AGG: El Cuestionario de Autoconcepto Físico (CAF) es un instrumento que reúne características psicométricas adecuadas. Consta de 36 ítem, redactados en formato Likert, con cinco opciones de respuesta. Los ítem corresponden a las siguientes escalas: Habilidad física (calidades para aprender y practicar deportes); Condición física (forma física, resistencia, energía); Atractivo físico (percepción y satisfacción con la imagen propia); Fuerza (sentirse fuerte, con capacidad para levantar peso); Autoconcepto físico general (opinión y sensaciones positivas sobre sí mismo en lo físico); Autoconcepto general (satisfacción con uno/a mismo/a y con la vida en general).

Es el primer cuestionario elaborado originalmente en lengua castellana que evalúa con el suficiente detalle el autoconcepto físico. Respecto de la evaluación de los trastornos de la conducta alimentaria, este cuestionario supera las ventajas de otros como el EDI, pues permitiría detectarlos precozmente desde las aulas al evaluar la insatisfacción corporal (si bien no la presencia o ausencia de anorexia o bulimia), tanto en población femenina como masculina (pues evita ítem específicos para mujeres) y con un menor número de ítem. Las respuestas al CAF correlacionan positivamente con variables sociopersonales tales como los hábitos saludables de vida, el bienestar psicológico y la práctica deportiva.

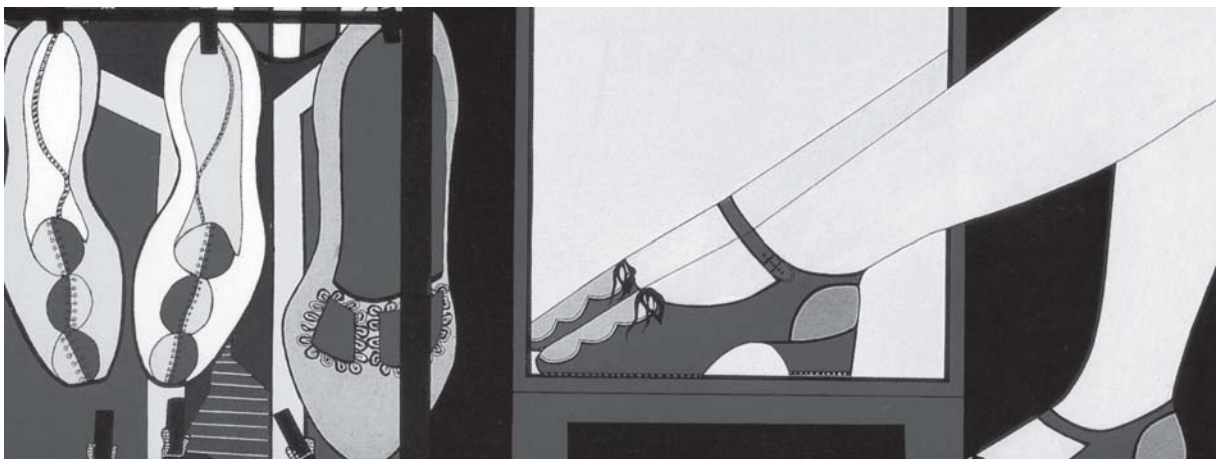
SIIC: ¿Qué conducta debe adoptar el médico general para detectar precozmente estos trastornos?

AGG: Generalmente, antes de desarrollar anorexia o bulimia la persona ha realizado numerosas dietas, por lo que hay que prestar atención a este aspecto, especialmente cuando estas dietas son muy restrictivas. Además suelen ser personas "expertas" en alimentación y contenidos calóricos.

También deberá atenderse a si despliegan una elevada actividad física o si se ejercitan en el desgaste de zonas corporales (como las caderas, nalgas o muslos), indagar los hábitos de alimentación propios y de la fa-

milia (tiempo dedicado a cada comida, si come de pie o sentado, cantidad de alimentos ingeridos), el tiempo de exposición a mensajes relacionados con el ideal de delgadez, las cogniciones y conductas familiares respecto del sobrepeso o la presencia de perfeccionismo en la personalidad del sujeto que se está evaluando.

Al médico general puede resultar muy valiosa la información procedente del contexto social (familia, amistades) o escolar (en el caso de adolescentes y jóvenes). Y, teniendo en cuenta lo anteriormente comentado respecto del valor indicado de una baja puntuación en autoconcepto físico, observada en las respuestas al CAF, al médico le resultará muy informativo conocer este dato.



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 31 de diciembre de 2008, 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.



Epidemiología y supervivencia de los pacientes con melanoma cutáneo en España: estudio de 879 casos (1991-2007)



José Antonio Avilés-Izquierdo, Columnista Experto de SIIC
Institución: Hospital General Universitario "Gregorio Marañón", Madrid, España

Introducción: La incidencia del melanoma cutáneo ha aumentando durante las últimas décadas en todo el mundo. Son escasos los trabajos sobre epidemiología y supervivencia de los pacientes diagnosticados de melanoma en nuestro país. **Material y métodos:** Se obtuvieron de forma retrospectiva los datos referentes a todos los pacientes diagnosticados de melanoma cutáneo durante un período de 10 años (1994-2003) en el Hospital General Universitario "Gregorio Marañón" de Madrid. **Resultados:** Se describen las características epidemiológicas, clínicas e histopatológicas de estos melanomas, así como la evolución de estos pacientes, además de analizar la variación de estos factores a lo largo de los 10 años de duración del estudio. También se analizan cuáles son los posibles factores con influencia en la supervivencia global y en la aparición de metástasis o tiempo libre de enfermedad. **Discusión:** La incidencia de melanoma en nuestra población se ha duplicado en la pasada década. La mayoría de los melanomas se encuentran en estadio I en el momento del diagnóstico (45%). Sin embargo, se sigue diagnosticando una proporción importante de melanomas en estadios avanzados (III-IV; 14.5%). Los siguientes factores se asocian de forma significativa con una supervivencia global inferior: edad avanzada, sexo masculino, antecedente personal de melanoma, melanomas de localización inicial metastásica, estadio clínico avanzado, tipo nodular y sin primario conocido, espesor superior a los 4 mm (o nivel de Clark V), presencia de ulceración y positividad para melanoma en el ganglio centinela.



Artículo completo: www.siic.info/saludiciencia/164/319.htm
Extensión aproximada: 11 páginas

Derivación temprana al nefrólogo de los pacientes con enfermedad renal crónica



José María Peña Porta, Columnista Experto de SIIC
Institución: Hospital de Barbastro, Huesca, España

La enfermedad renal crónica es una patología creciente en todo el mundo y cada vez es mayor la prevalencia de pacientes en diálisis, lo que ocasiona costos muy elevados. En los últimos años ha cobrado relevancia la importancia de los cuidados adecuados en la etapa prediálisis. Para ello es fundamental detectar la enfermedad en sus primeras fases, lo que puede permitir la adopción de las medidas necesarias para su tratamiento o, en su caso, retrasar su progresión y prevenir las complicaciones asociadas. A pesar de todo siguen siendo muchos los pacientes que son vistos por primera vez por un especialista en nefrología en etapas avanzadas de la enfermedad como consecuencia de su referencia tardía. Los factores que ocasionan este fenómeno son numerosos e implican tanto a médicos, como a pacientes y al sistema sanitario. Si bien se han demostrado las negativas consecuencias de la referencia tardía en cuanto a morbilidad,

mortalidad y costos, todavía no está demostrado cuál es el mejor momento de iniciar la diálisis en función del filtrado glomerular. Es imprescindible la elaboración y difusión de guías clínicas junto con la colaboración entre nefrólogos y médicos generales para disminuir el impacto de la referencia tardía.



Artículo completo: www.siic.info/saludiciencia/164/320.htm
Extensión aproximada: 8 páginas

Complicaciones infecciosas de la nutrición parenteral domiciliaria



María Cristina Cuerda Compés, Columnista Experta de SIIC
Institución: Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España

Las complicaciones infecciosas relacionadas con el catéter son las más frecuentes en los pacientes con nutrición parenteral domiciliaria (0.5-2 infecciones/1 000 días o 0.3-0.5 infecciones/paciente/año). Suelen originarse por diseminación de los microorganismos por vía intraluminal o extraluminal hacia la punta del catéter. La mayoría de estas infecciones están producidas por microorganismos de la flora saprofita de la piel (especialmente *Staphylococcus coagulasa negativo*). El tipo de infección más frecuente es la bacteriemia asociada al catéter/sepsis de catéter, cuyo diagnóstico se realiza mediante el crecimiento del mismo microorganismo en la sangre del paciente y en un cultivo del catéter. La realización de hemocultivos extraídos a través del catéter y de vía periférica son muy útiles en el diagnóstico ya que mostrarán un crecimiento mayor y más rápido de los microorganismos en los cultivos extraídos de la vía central. En los pacientes con nutrición parenteral domiciliaria es importante tratar las infecciones sin retirar el catéter. El tratamiento antibiótico se administrará a través del catéter durante al menos 2 semanas. En los últimos años se ha popularizado la técnica del sellado del catéter con antimicrobianos, lo que parece mejorar las tasas de salvamento del catéter y disminuir las recaídas tras el tratamiento, principalmente en la infecciones originadas por *Staphylococcus coagulasa negativo*.



Artículo completo: www.siic.info/saludiciencia/164/321.htm
Extensión aproximada: 8 páginas

El impacto de la depresión sobre la medición de los síntomas negativos en la esquizofrenia



Fabien Trémeau, Columnista Experto de SIIC
Institución: Nathan S. Kline Institute for Psychiatric Research, Nueva York, EE.UU.

Fundamentos: La depresión y los síntomas negativos representan dos síndromes que se encuentran frecuentemente en la esquizofrenia. Si bien ambos son considerados dos entidades distintas, comparten muchos síntomas y el impacto de la depresión sobre la medición de los síntomas esquizofrénicos negativos sigue siendo una pregunta sin respuesta. **Métodos:** Se compararon 20 pacientes con esquizofrenia negativa (que incluían 10 sujetos con síntomas depresivos) con 20 sujetos esquizofrénicos sin esquizofrenia negativa (que incluían 10 sujetos con síntomas depresivos). Se

midieron los síntomas negativos con una nueva escala para graduarlos, la escala motora-afectiva-social. Esta escala utiliza medidas objetivas y diferencia los síntomas negativos expresivos de los funcionales sociales. **Resultados:** En los sujetos sin esquizofrenia negativa, los síntomas depresivos se asociaron con mayor nivel de síntomas negativos sociales pero no expresivos. En aquellos con esquizofrenia negativa, la depresión no se asoció con diferencias en los síntomas negativos expresivos y sociales. **Conclusión:** Si bien la depresión y la esquizofrenia negativa comparten muchos síntomas, la primera tiene un impacto limitado sobre la medición de los síntomas negativos en la esquizofrenia. La depresión se asocia con un aumento de los síntomas negativos sociales en pacientes con bajo nivel de síntomas negativos basales. La depresión no aumenta el grado de síntomas negativos en la esquizofrenia negativa. Estos hallazgos deben ser confirmados con estudios longitudinales.

 **Artículo completo:** www.siiic.info/saludiciencia/164/322.htm
Extensión aproximada: 10 páginas


La asociación del calcio sérico con la resistencia a la insulina y la función de las células beta es dependiente del nivel de la glucemia



Guang Sun, Columnista Experto de SIIC
Institución: Faculty of Medicine, Memorial University,
St. John's, NL, Canadá

La concentración del calcio sérico (Ca^{++}) se asocia con la variación de la resistencia a la insulina y la función de las células beta, tanto en la población general como en los pacientes diabéticos. No obstante, no es claro si este efecto difiere en los sujetos con distintos niveles de glucemia en ayunas, ya que la hiperglucemia puede modificar la secreción de insulina, así como la resistencia a la insulina. Este estudio se diseñó para investigar la correlación entre la concentración del Ca^{++} sérico total y los fenotipos del metabolismo de la glucosa, determinados por los niveles de la glucemia en ayunas, en una población de adultos. Los factores de confusión se mantuvieron controlados. En esta investigación participaron 1 525 personas oriundas de la provincia de Terranova y Labrador, de Canadá. Las correlaciones entre el Ca^{++} sérico total y 1) la glucemia en ayunas, 2) la insulinemia en ayunas, 3) la resistencia a la insulina y 4) la función de las células beta fueron analizadas de acuerdo con la concentración de la glucemia en ayunas: un grupo con glucemia en ayunas normal ($GN < 5.6$ mmol/l) y un grupo con hiperglucemia en ayunas y diabetes ($HG/D \geq 5.6$ mmol/l). Los individuos con trastornos tiroideos fueron excluidos de ambos grupos. Nuestros datos mostraron asociaciones dependientes del nivel de la glucemia. En los sujetos con la glucemia en ayunas normal, la concentración de Ca^{++} sérico mostró una correlación positiva con la glucemia ($r = 0.23$; $p < 0.0001$), y negativa con la función de las células beta ($r = -0.16$; $p < 0.0001$). Mientras que en los individuos con hiperglucemia en ayunas y diabetes, el Ca^{++} sérico mostró una correlación positiva con la insulinemia y con la resistencia a la insulina ($r = 0.22$ y 0.23 ; $y p < 0.004$ y < 0.002 , respectivamente). Los participantes con niveles de calcio bajo tuvieron las menores concentraciones de glucemia y una mejor función de las células beta, mientras que los sujetos con niveles de calcio incrementados tuvieron concentraciones de glucemia más elevadas y una menor función de las células beta, en el grupo de individuos normoglucémicos. Esta relación se mantuvo sin modificaciones luego de corregir la concentración del calcio con los niveles de 25-OH vitamina D y de parathormona en el

subgrupo del sexo femenino (Ca^{++} vs. glucosa: $r = 0.37$ y $p < 0.001$; Ca^{++} vs. función de las células beta: $r = -0.21$ y $p < 0.05$). En síntesis, la asociación entre el Ca^{++} sérico total, la resistencia a la insulina y la función de las células beta es dependiente del nivel de glucemia. En individuos normoglucémicos, el Ca^{++} se relaciona con una menor función de las células beta y una mayor concentración de glucemia, mientras que en sujetos con hiperglucemia en ayunas y diabetes, se relaciona con la resistencia a la insulina.

 **Artículo completo:** www.siiic.info/saludiciencia/164/323.htm
Extensión aproximada: 9 páginas

Modelos de hipertensión experimental

Guadalupe Baños, Columnista Experta de SIIC
Institución: Departamento de Bioquímica, Instituto Nacional de Cardiología
"Ignacio Chávez", México, D.F., México

El estudio de la hipertensión se ha llevado a cabo en una gran variedad de modelos así como en diferentes especies. De éstas, quizás las más comunes sean la rata y el ratón, no solamente por el relativo bajo costo de su mantenimiento y facilidad de manejo, sino porque frecuentemente el cuadro patológico que desarrollan es muy similar al que se observa en los humanos. Se revisan algunos resultados obtenidos con el uso de modelos en experimentos realizados en nuestro laboratorio, así como datos recientes de otros autores.

 **Artículo completo:** www.siiic.info/saludiciencia/164/324.htm
Extensión aproximada: 8 páginas

Pénfigo: análisis clínico serológico en 26 pacientes



Ricardo Suárez-Fernández, Columnista Experto de SIIC
Institución: Hospital General Universitario Gregorio Marañón,
Madrid, España

En la actualidad, para diagnosticar pénfigo, es necesaria una clínica con ampollas y erosiones, histopatología con acantólisis y detección de anticuerpos en la piel afectada (inmunofluorescencia directa) o en sangre circulante (inmunofluorescencia indirecta). **Objetivos:** Comparar la sensibilidad y especificidad de estas dos últimas y demostrar si existe relación de los niveles de ELISA frente a desmogleínas con el grado de afección cutáneo-mucoso. **Material y métodos:** Se obtuvieron 117 determinaciones en 26 pacientes con pénfigo y 29 determinaciones en pacientes con otras enfermedades ampollas como grupo control. Medimos anticuerpos antisustancia intercelular por inmunofluorescencia indirecta y anticuerpos antidesmogleína 1 y 3 por ELISA. También se midieron las cifras de anticuerpos antes y después de terapias como las inmunoglobulinas intravenosas y plasmáfesis. **Resultados:** La determinación de anticuerpos por ELISA frente a desmogleínas 1 y 3 es más sensible que la inmunofluorescencia indirecta. No encontramos diferencias en cuanto a especificidad. Los niveles de anticuerpos son paralelos a la actividad clínica. Estos niveles no descienden inmediatamente tras la terapia con inmunoglobulinas intravenosas.

 **Artículo completo:** www.siiic.info/saludiciencia/164/325.htm
Extensión aproximada: 12 páginas

Estudios descriptos por sus mismos autores editados en revistas biomédicas clasificadas por SIIC Data Bases.

La producción científica de origen iberoamericano publicada en revistas de lengua inglesa alcanza una limitada distribución entre los profesionales de América latina, España y Portugal. Por esta causa, la sección Crónicas de autores ofrece un puente de comunicación entre autores y lectores del mismo origen.

Las páginas de siicsalud de la sección Crónicas de autores contienen información adicional relacionada con los autores: referencias bibliográficas, citas bibliográficas de trabajos anteriores del autor, domicilio de correspondencia, teléfono, correo electrónico, dirección de la revista en Internet, citas en Medline y SIIC Data Bases, palabras clave, etc.

Evaluación de costos en hemodiálisis

Eduardo Garoé Fernández García

Fundación Hospital Calahorra, Calahorra, España



Fernández García describe su artículo editado en *Revista de la Sociedad Española de Enfermería Nefrológica* 11(1):21-24, Ene 2008. La colección en papel de *Revista de la Sociedad Española de Enfermería Nefrológica* ingresó en la Biblioteca Biomédica SIIC en 2005. Indizada en *SIIC Data Bases*.



www.siicsalud.com/tit/pp_distinguidas.htm
www.siicsalud.com/lmr/ppselechtm.php

Calahorra, España (especial para SIIC)

En el desarrollo del trabajo diario, suele haber un desconocimiento del costo económico y lo que ello implica, por parte tanto de los profesionales como de los usuarios de los servicios sanitarios, inquietud que nos llevó a estudiar el gasto en función de las técnicas dialíticas y del tipo de acceso vascular de nuestros pacientes, a lo largo del año 2006.

Lo que se pretendía era, por un lado, conocer el costo de las distintas técnicas dialíticas y, por otro, saber cómo era el impacto económico de nuestra unidad en el entorno del hospital, conociendo en que áreas de el servicio (personal, material, farmacia, etc.) se empleaban más recursos financieros, tratándose de un estudio descriptivo que hacía referencia al año 2006.

Para conocer el costo de las diferentes técnicas depurativas que se usaban, se desarrollaron listados con todo el material utilizado en función del tipo de acceso vascular de los pacientes y de las distintas técnicas dialíticas y se aplicó el costo económico de esos artículos, facilitado por la unidad de almacén de la Fundación Hospital Calahorra, de modo que se evidenciaron costos en torno de los 80 euros por sesión, en el caso de la AFB/AFB-K, o de 45 euros en el caso de la hemodiálisis convencional de alto flujo, con un costo medio por sesión de 62.79 euros.

En cuanto al tipo de acceso vascular, generaba un gasto medio de 4.31 euros, siendo lógicamente mayor el gasto en los pacientes portadores de catéter, con 5.35 euros. De este modo el costo medio de una sesión de HD, en la FHC, en función del material usado y en función del acceso vascular del paciente, ascendía a 67.10 euros.

Para conocer el impacto económico de nuestra unidad sobre el Hospital, se solicitaron a los procesos soporte de la Unidad (Almacén, Farmacia, Departamento de Recursos Humanos, Unidad de Mantenimiento y Unidad de Hostelería), los importes económicos derivados del funcionamiento del Servicio a lo largo del año 2006, teniendo en cuenta un impacto global que ascendió a 945 804 euros, de modo que el reparto fue el siguiente: Recursos Humanos: 41%; como dato significativo, al prorratear el gasto anual en concepto de personal por el número de sesiones anuales, suponía un costo de personal por sesión de HD de 76 euros.

Almacén: 33%; de cuyo total, el 56% se destinó a compra de filtros dializadores, que supuso el 20% del consumo global del servicio.

Farmacia: 15%; la adquisición de eritropoyetina fue el principal peso económico para la unidad, con un 62% del gasto total farmacéutico a lo largo de 2006 y el 10% del consumo global de la unidad.

Costos indirectos (telefonía, laboratorio, lavandería, etc.): 5%.

Hostelería (cocina y limpieza): 3%.

Mantenimiento: 3%.

En cualquier caso, dejando al margen el desembolso económico, la disponibilidad en nuestra cartera de servicios de tanta diversidad de técnicas depurativas renales y el desarrollo de una serie mejoras en la Unidad –como la adquisición de una segunda planta de tratamiento de agua, con ósmosis inversa–, ha supuesto un resultado clínico óptimo para nuestros pacientes, evidenciado claramente al investigar los indicadores de calidad de nuestra unidad, en los que existe un descenso progresivo de la tasa de mortalidad y del número de estancias por paciente-año y número de ingresos por paciente y año, desde 2002 hasta 2006, y subjetivamente también, de modo que los pacientes además de clínicamente, refieren encontrarse mejor que antes del empleo de las técnicas y de la utilización de agua de diálisis de mayor calidad.

Anecdóticamente, en varias ocasiones se ha debatido en la Unidad si la disponibilidad de estas técnicas según qué tipo de pacientes debería ser ampliada al máximo, con el consiguiente incremento del gasto, teniendo en cuenta que hay una clara tendencia a la longevidad (edad promedio 74 años) y en algunos casos al incumplimiento en el tratamiento por parte del paciente.

De este modo lanzamos una pregunta al aire: “¿Estaríamos preparados para trabajar dentro de un comité de Bioética en el que se valorara la disponibilidad de esas técnicas más complejas y caras, para pacientes incumplidores de tratamiento, reservándolas para los pacientes que más las requieran, siempre y cuando sean colaboradores en la terapia optimizando así los recursos económicos, técnicos y humanos de nuestro colapsado sistema sanitario?”.

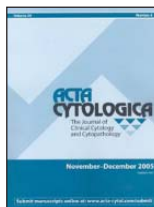
No cabe duda alguna de que se trata de una pregunta que suscita debates controvertidos e intensos y en lo que a nuestra experiencia se refiere, se ha seguido trabajando con las pautas médicas establecidas en la unidad, adecuando el tratamiento más individualizado a los pacientes, de modo que en definitiva, tal y como se ha demostrado en este estudio, ha mejorado la calidad asistencial y de vida de nuestros pacientes.

Por último y como conclusión final, cada vez que conectamos a un paciente a nuestros monitores de hemodiálisis, somos más conscientes y responsables del gasto que ello implica, lo que entendemos nos proporciona la tranquilidad del trabajo bien hecho y que es, en definitiva, una pequeña contribución a nuestra calidad como profesionales sanitarios.

Esporotricose em paciente HIV positivo com lesões bucais: relato de caso

Janete Dias Almeida

São Paulo State University, San Pablo, Brasil



Dias Almeida describe su artículo editado en *Acta Cytologica* 51(4):648-650, Jul 2007. La colección en papel de *Acta Cytologica* ingresó en la Biblioteca Biomédica SIIC en 2006. Indizada en SIIC Data Bases.



www.siiisalud.com/tit/pp_distinguidas.htm
www.siiisalud.com/lmr/ppselehtml.htm

San Pablo, Brasil (especial para SIIC)

A esporotricose é uma infecção fúngica crônica causada pelo fungo dimórfico (*hongo dimórfico*) *Sporothrix schenckii* que, frequentemente, pode ocasionar lesões cutâneas (*lesiones cutáneas*), subcutâneas ou mesmo linfocutâneas.^{1,2} Lesões mucosas são raras e foram relatadas na laringe, conjuntiva ocular, faringe, nariz e boca. Manifestações bucais são incomuns (*son poco comunes*) e caracterizadas por lesões ulcerativas que se tornam granulomatosas.³⁻⁵ A sua forma sistêmica ou disseminada de esporotricose, afetando (*afecta*) pulmões, ossos (*hueso*) e articulações, sistema nervoso central, sistema genit urinário e outros órgãos, é rara e afeta principalmente pacientes imunodeprimidos, como aqueles (*aquellos*) que possuem (*poseen*) neoplasias malignas linfocitárias, diabetes mellitus, sarcoidose, positividade para HIV, pacientes em quimioterapia ou corticoterapia; e etilistas crônicos (*alcohólicos crónicos*).^{3,4} As lesões cutâneas, frequentemente descritas como “cancro” esporotricótico, aparecem no ponto (*en el punto*) de inoculação como nódulos firmes, vermelhos (*rojos*) ou violáceos, que logo (*pronto*) ulceram. Nódulos vizinhos (*vecinos*) geralmente ocorrem acompanhados de linfadenopatia regional; ambos podem ulcerar e drenar. Disseminação ocorre por via hematogênica e linfática.^{1,2} Apesar de não existir tratamento específico para a doença (*enfermedad*), resposta favorável foi atingida (*alcanzada*) com anfotericina B, itraconazol e cetoconazol, e o prognóstico é geralmente bom.^{1,2,6}

O fungo geralmente prolifera no solo e em certas plantas, e a transmissão usualmente ocorre por ferimento acidental (*herida accidental*) com espinhos (*espinas*) de algumas plantas ou arbustos. A ocorrência de esporotricose também foi relatada após (*luego del*) contato com uma grande variedade de animais domésticos e inoculação ocupacional para veterinários e pessoas que trabalham em laboratório, clínicas e hospitais.^{4,6}

Devido à grande escassez de casos relatados de esporotricose que acometem os tecidos (*tejidos*) que revestem o aparelho estomatognático (*aparato estomatognático*) na literatura internacional, o presente trabalho foi realizado para descrever os achados (*hallazgos*) clínicos e citológicos de um caso clínico diagnosticado como esporotricose com a presença (*presencia*) de lesões localizadas em mucosa bucal, nasal e também em pele (*en la piel*).

Relato de caso

Paciente do sexo masculino, leucoderma, 38 anos, HIV positivo foi encaminhado à UNESP - Faculdade de Odontologia de São José dos Campos, Disciplina de Semiologia, para avaliação de um quadro álgico intrabucal (*cuadro álgico intrabucal*) e dificuldade de deglutição há cinco meses. O paciente relatou que era tabagista, etilista crônico e que utilizou drogas injetáveis durante 10 anos. Ao exame físico extrabucal observou-se lesões pápulo-infiltrativas no nariz e na semimucosa do lábio inferior direito. Além destas (*Además de estas*), notou-se (*se observaron*) lesões em pele, úlcero-infiltrativas, revestidas total ou parcialmente por crostas (*costras*), localizadas na região de sulco (*surco*) naso-labial direito, na área próxima ao cotovelo (*codo*) direito, mão esquerda (*mano izquierda*), perna (*pierna*) e região plantar direitos. Ao exame físico intrabucal detectou-se lesão ulcerada assintomática, com superfície granulomatosa esbranquiçada, circundada por mucosa eritematosa, medindo 5.0 cm no seu maior diâmetro, localizada

no palato mole (*paladar blando*) e estendendo-se até a úvula (*extendiéndose hasta la úvula*). Em biópsia prévia da lesão localizada na mão, obteve-se (*se logró*) o diagnóstico de esporotricose. Foi realizada citologia esfoliativa das lesões bucais sendo revelado várias células epiteliais pavimentosas com alterações inflamatórias, células inflamatórias mono e polimorfonucleares, macrófagos, células epitelióides e células gigantes multinucleadas. Várias colônias bacterianas e estruturas fúngicas constituídas por hifas curtas com extremidade abaulada foram observadas, além de leveduras arredondadas ou ovaladas (*además de levaduras redondeadas u ovaladas*) que se apresentavam de maneira isolada (*aislada*) ou agrupada. Tais (*Tales*) aspectos citológicos caracterizaram um quadro de micose profunda compatível com o diagnóstico de esporotricose. O paciente foi encaminhado (*derivado*) ao infectologista que instituiu (*instituyó*) terapia com anfotericina B 1.5 g endovenosa, tendo este, iniciado o tratamento com itraconazol 200 mg via oral uso diário.

Discussão

Os primeiros relatos das lesões relacionadas à Esporotricose foram descritos por Schenk em 1898.⁷ Apesar de apresentar distribuição mundial, sua incidência é mais comum em países tropicais e subtropicais que possuem clima de maior umidade (*humedad*), propiciando melhores condições para o desenvolvimento do fungo. Nos países como Índia e Brasil, de clima quente e úmido (*caliente y húmedo*), os relatos de esporotricose são mais frequentes.^{1,4,6-9}

As manifestações clínicas mais frequentes é a forma cutânea e linfocutânea.⁶ As formas extracutâneas parecem ser raras e podem estar associadas com a forma disseminada da doença.

As lesões bucais têm (*tienen*) aspecto ulcerado e granulomatoso que apresentam semelhança (*semejanza*) a uma variedade de outras condições microulcerativas.³ Têm sintomatologia e aspecto clínico de outras infecções fúngicas e podem até ter diagnóstico diferencial com tuberculose ou sífilis.¹⁰ Muitos relatos têm mostrado que pacientes infectados pelo HIV pode desenvolver manifestações bucais de diversas doenças fúngicas.^{3,5,7,12-14}

A Esporotricose é uma infecção fúngica rara, oportunista, que afeta (*afecta*) pacientes imunocomprometidos devido à infecção pelo HIV ou outras causas.¹² A forma linfocutânea é a mais comum em pacientes imunocomprometidos, principalmente em pacientes HIV positivos,³ mas a forma disseminada foi relatada em diferentes localizações.^{1,2,6,8-13,15}

O caso relatado trata-se de um paciente HIV positivo com múltiplas lesões extrabuciais, comprometimento (*compromiso*) linfocutâneo e grande quantidade de lesões intrabuciais com superfície granulomatosa e ulcerada. A citologia esfoliativa (*exfoliativa*) da lesão bucal possibilitou observar a presença de fungos, além de alterações inflamatórias compatíveis (*compatibles*) com micose sistêmica crônica granulomatosa. As características morfológicas das estruturas fúngicas foram nitidamente evidenciadas no PAS. Os fungos apresentaram formas arredondadas, alongadas (*alargadas*) foram consistentes com o diagnóstico de esporotricose.

Apesar do acometimento bucal não ser freqüente nos casos de esporotricose, é importante que o cirurgião-dentista conheça (*conozca*) esta patologia que pode estar relacionada ao diagnóstico diferencial, principalmente, das lesões granulomatosas presentes em pacientes imunodeprimidos.

A apresentação do caso clínico demonstra a importância da citologia esfoliativa como exame complementar para o diagnóstico de lesões bucais. Tem sido (*Ha sido*) utilizada no diagnóstico de lesões fúngicas associada a coloração pelo PAS, possibilitando a observação do fungo e das características morfológicas do mesmo.

Conclusões

Os achados clínicos e citológicos permitiram o diagnóstico de esporotricose, demonstrando a importância do citodiagnóstico de doenças fúngicas.

Lesiones anorrectales en pacientes VIH positivos que reciben TARGA

Manuel Renato Retamozo Palacios
Universidade de Brasília, Brasília, Brasil



Retamozo Palacios describe su artículo editado en *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 40(3):286-289, May 2007. La colección en papel de *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* ingresó en la Biblioteca Biomédica SIIC en 2002. Indizada en Bibliografía Brasileira de Medicina, Biosis, Excerpta Medica, Helminthological Abstract, Index Medicus, Lilacs, Medline, Protozoological Abstracts, Review of Medical and Veterinary Mycology, Tropical Diseases Bulletin, Zoological Record y **SIIC Data Bases**.



www.siic.salud.com/tit/pp_distinguidas.htm
www.siic.salud.com/lmr/ppselehtm.php

Brasília, Brasil (especial para SIIC)

El sida es hoy en día una pandemia, se estima que hay 42 millones de personas infectadas por el VIH. Las lesiones anorrectales son frecuentes en estos individuos y se carece de datos acerca de su prevalencia. Se estima que 75% de la población sexualmente activa, entre los 15 y los 45 años, contraerán el virus papiloma humano (HPV) en algún momento de la vida, y que aproximadamente 5 millones y medio de personas se infectan anualmente.

Las lesiones anorrectales son frecuentes en los pacientes VIH positivos y hay poca información específica acerca de la prevalencia de estas lesiones, frecuentemente observadas en la evolución de la infección por el VIH. Aproximadamente 35% de la población VIH positiva manifestará síntomas anorrectales durante la infección retroviral. Algunos factores de riesgo fueron identificados para el desarrollo de patología anal: conducta sexual de riesgo (coito anal), uso de drogas inyectables, diarrea crónica y hallazgo de linfadenomegalias inguinales al examen físico.

Este es un estudio de tipo descriptivo realizado en los servicios de Enfermedades Infecciosas y Parasitarias (Infectología) y Coloproctología del Hospital Universitario de Brasília, entre los meses de junio y diciembre de 2004. La muestra fue de 88 pacientes que cumplieron los criterios de inclusión. Inicialmente, se les aplicó un cuestionario, en el que se les preguntó sobre actividades laborales, hábitos nocivos (tabaquismo, alcoholismo y uso de drogas ilícitas), hábitos sexuales (práctica de coito vaginal, anal [activo o pasivo]), orientación sexual (homosexual, bisexual o heterosexual), uso de preservativo en las relaciones sexuales y síntomas anorrectales. Otros datos tales como edad, tiempo de infección por VIH, esquema antirretroviral actual y anteriores, fueron extraídos de la historia clínica. Después de firmar un consentimiento informado, los pacientes eran sometidos al examen coloproctológico, con la finalidad de detectar lesiones anorrectales. En siete pacientes se realizó rectosigmoidoscopia y, en 10, videocolonoscopia flexible, teniendo como criterio la presencia de lesiones anorrectales detectadas por rectoscopia o anoscopia, con síntomas sugestivos de patología colorrectal o sin ellos. Se calcularon los coeficientes de prevalencia de las lesiones anorrectales detectadas. El análisis estadístico fue realizado utilizando el programa SPSS para Windows, versión 13.0. El proyecto de este trabajo fue aprobado por el Comité de Ética en Investigación en Seres Humanos, de la Facultad de Medicina de la Universidad de Brasília.

La prevalencia de las lesiones anorrectales patológicas en los pacientes VIH positivos fue de 36.4%, las más frecuentes fueron condilomatosis (anal, rectal o anorrectal), con 20%, y fisura anal, con 12.5%. El plicoma anal (51%) fue la lesión no patológica más frecuente. Al examen anoscópico, el componente hemorroidario interno (14.8%) y el condiloma acuminado (5.7%) fueron las lesiones más detectadas. En los siete pacientes sometidos a rectosigmoidoscopia flexible, el condiloma acuminado fue la única lesión patológica identificada (localizada en el sigmoides), en un caso (14.3%). En las ocho videocolonoscopias realizadas se detectó un caso de colitis ulcerativa crónica (12.5%) y otro de enfermedad de Crohn. El síntoma más referido fue prurito anal (20%) y el signo más frecuente fue la presencia de tumoraciones/verrugas anales (25%). Entre las asociaciones más relevantes encontradas en este estudio se destacan:

Los plicomas tuvieron alta prevalencia entre las mujeres ($p = 0.004$). El herpes anal fue significativamente más frecuente en edades entre 50 y 59 años ($p = 0.012$) y se asoció al consumo de bebidas alcohólicas ($p = 0.014$). Las úlceras perianales fueron más prevalentes entre los fumadores ($p = 0.056$).

Los niveles de carga viral mayores a 5 log (100 000 copias/ml) tuvieron asociación con una mayor frecuencia de componentes hemorroidarios externos.

La homosexualidad masculina (con práctica de coito anal con rol tanto activo como pasivo), tabaquismo, hipercolesterolemia total e hipertrigliceridemia, se correlacionaron con una mayor frecuencia de condilomatosis anal.

No hubo asociación entre valores bajos en los niveles de linfocitos CD4+ y lesiones anales.

El uso del esquema terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA), incluyendo el inhibidor de la proteasa lopinavir asociado a ritonavir (LPV/r), tuvo asociación con una elevada frecuencia de condilomatosis anal. Cabe resaltar que el esquema más usado en el servicio de Infectología del Hospital Universitario de Brasília es la combinación de zidovudina, lamivudina y efavirenz (AZT + 3TC + EFZ), que no incluye un inhibidor de la proteasa, pero cuando hay necesidad clínica de introducirlo, la asociación LPV/r es la primera alternativa. Podríamos inferir que la introducción de este inhibidor de la proteasa deba ser evitado como primera opción en los pacientes homosexuales que practican coito anal receptivo, una vez que este grupo mostró mayor prevalencia de condilomatosis anal que, si bien es una neoplasia benigna, no hay estudio que excluya su posible malignización.

Un hallazgo importante fue que más de la mitad (59.7%) de los pacientes que practican coito anal no usa preservativo. Esta condición, además de aumentar la probabilidad de transmisión del VIH para individuos seronegativos a este virus, aumenta las probabilidades de transmisión del HPV, que desempeña un papel importante en la génesis de las lesiones premalignas en el canal anal. Por lo tanto, se sugiere mejorar las estrategias de abordaje para la prevención de enfermedades de transmisión sexual en este grupo de riesgo.

El estudio resalta la necesidad de que el examen proctológico sea un procedimiento de rutina en el acompañamiento ambulatorio de los pacientes VIH positivos, especialmente en aquellos con factores de riesgo de presentar lesiones anorrectales patológicas.

Queratectasia bilateral posterior a queratectomía fotorrefractiva

Alejandro Navas

Instituto de Oftalmología "Fundación Conde de Valenciana", México DF, México



Navas describe su artículo editado en *Journal of Refractive Surgery* 23(9):941-943, Nov 2007. La colección en papel de *Journal of Refractive Surgery* ingresó en la Biblioteca Biomédica SIIC en 2007. Indizada en **SIIC Data Bases**.



www.siic.salud.com/tit/pp_distinguidas.htm
www.siic.salud.com/lmr/ppselehtm.php

México DF, México (especial para SIIC)

El primer caso de ectasia posterior a cirugía refractiva (*laser assisted in situ keratomileusis* [LASIK]) fue informado en 1998. La ectasia posterior a excimer láser es una complicación devastadora con afectación visual que puede incluso terminar con una queratoplastia penetrante.

La queratectomía fotorrefractiva (*photorefractive keratectomy* [PRK]) es una técnica más superficial y por lo tanto implica un riesgo menor para la aparición de ectasias corneales. Los factores de riesgo de ectasia corneal posterior a cirugía refractiva no están bien identificados, aunque algunos de los posibles pueden ser miopía elevada, disminución del lecho residual del grosor corneal, curvaturas corneales asimétricas e irregulares.

Las ectasias corneales pueden presentarse incluso en pacientes sin factores de riesgo identificables. Se han informado algunos casos de ectasias corneales posteriores a queratectomía fotorrefractiva en casos de re-tratamiento o con queratoconos no reconocidos. Recientemente se comunicó un caso de ectasia corneal en un ojo de un paciente con datos de queratocono frustrado.

Debido a la importancia de reportar casos nuevos de ectasia corneal posterior a cirugía refractiva, decidimos comunicar un caso de un paciente con ectasia bilateral posterior a queratectomía fotorrefractiva.

Caso: Paciente masculino de 35 años que acudió al Departamento de Córnea y Cirugía Refractiva del Instituto de Oftalmología "Fundación Conde de Valenciana" por cirugía refractiva; era usuario de lentes de contacto blandos sin emplearlos desde 4 meses antes, el resto de la exploración oftalmológica no mostró alteraciones. El paciente negó enfermedades y antecedentes hereditarios familiares. Agudeza visual 20/200 y 20/100, respectivamente, que mejoró a 20/20 en ambos ojos con una refracción de -3.00 -1.50 x 20 y -3.00 -2.00 x 160, respectivamente, la refracción del paciente era estable. Paquimetrías centrales preoperatorias de 497 y 511 micrómetros, la zona de mayor grosor corneal se encontró de 626 y 647 micrómetros, respectivamente. En la topografía tenía algunos datos de asimetría astigmática y posible sospecha de queratocono frustro predominantemente en ojo derecho. La queratometría central del ojo derecho fue 43.25 con 45.00 y en el ojo izquierdo de 43.25 con 45.50 No se observaron datos clínicos de queratocono.

Se realizó queratectomía fotorrefractiva sin complicaciones, se removieron 8.0 milímetros de epitelio corneal posterior a la aplicación de 30 segundos de alcohol al 30% en ambos ojos. Se empleó un excimer láser (Technolas 217; Bausch & Lomb) con una profundidad de ablación de 67 y 70 micrómetros, empleando una zona óptica de 5.0 y 5.5 milímetros, respectivamente. Dos semanas después de la cirugía el paciente presentó disminución de la agudeza visual, encontrándose 20/80 y 20/200 con una refracción objetiva difícil de obtener. Seis meses luego de la cirugía presentaba datos compatibles con ectasia corneal posterior a queratectomía fotorrefractiva. A los 9 meses después de PRK la agudeza visual sin corrección era de 20/70 y 20/80, respectivamente, con datos clínicos y topográficos de queratectasia. El paciente requirió el uso de lentes de contacto rígidos, actualmente se encuentra con adecuada capacidad visual 20/25, alcanzando 20/20 con visión binocular.

Las ectasias corneales posteriores a queratectomía fotorrefractiva son extremadamente raras. En este caso aparentemente el paciente no tenía factores de riesgo importantes excepto la asimetría astigmática en la

topografía corneal. Se han descrito casos de ectasia corneal posterior a cirugía refractiva desde semanas hasta años después de la cirugía. En el caso de este paciente los datos de la ectasia corneal se presentaron desde las primeras dos semanas posteriores a la queratectomía fotorrefractiva. Existen ocasiones en que el crecimiento y los cambios en el epitelio corneal posteriores aparentan cambios topográficos artificiales, sin embargo desafortunadamente el paciente presentó datos de ectasia corneal clínicos y topográficos a lo largo del tiempo.

La queratectomía fotorrefractiva ha demostrado ser un procedimiento seguro, simple y eficaz para casos de miopía leve a moderada e incluso se ha considerado de mayor seguridad que otros procedimientos, dependiendo de la adecuada selección en cada caso. Alió y col. informaron muy pocas complicaciones posteriores a la queratectomía fotorrefractiva en una serie de 3 000 ojos. Recientemente, el uso de mitomicina C ha ganado popularidad para permitir mayor cantidad de ablación en cirugías refractivas corneales de superficie, disminuyendo la presencia de haze. Sin embargo, a pesar de la seguridad de la cirugía refractiva corneal, es importante tener en cuenta la posibilidad de ectasia corneal incluso en miopía baja, ablaciones pequeñas, lecho estromal suficiente e incluso cuando no se realiza colgajo, como ocurrió en el caso presentado.

Una vez que se presentó la ectasia en el paciente se realizó un interrogatorio más detallado, el paciente nos refirió ser un frotador ocular desde la infancia, ciertos autores advierten sobre la posibilidad de desarrollar ectasia en frotadores oculares crónicos. Posteriormente y una vez confirmada la ectasia corneal, evaluamos al resto de su familia y encontramos una hermana con queratocono tanto clínico como topográfico. Algunos autores han comenzado a evitar la cirugía refractiva corneal en familiares con queratocono. Rabinowitz considera la historia familiar como un factor de riesgo muy importante en el algoritmo para la prevención de ectasias corneales. Debido a esto recomendamos evitar la cirugía refractiva corneal e incluso técnicas superficiales en pacientes con historia familiar de queratocono.

Relação dos transtornos do sono e ideação suicida na depressão

Sara Laxhmi Chellappa

Psychiatric University Clinic, Basilea, Suíça



Laxhmi Chellappa describe su artículo editado en *Psychiatry Research* 153(2):131-136, Oct 2007. La colección en papel de *Psychiatry Research* ingresó en la Biblioteca Biomédica SIIC en 2004. Indizada en Biosis, Chemical Abstracts, Current Contents/Life Sciences, Embase, Index Medicus, PsycINFO, Psychological Abstracts y *SIIC Data Bases*.



www.siic.salud.com/tit/pp_distinguidas.htm
www.siic.salud.com/lmr/ppselechtm.php

Basilea, Suíça (especial para SIIC)

Diversos estudios epidemiológicos têm descrito que os transtornos do sono (del sueño), em destaque (destacando) à insônia, podem estar associados ao risco de suicídio em pacientes depressivos. Por exemplo, a presença de insônia quando se realiza o diagnóstico de depressão pode ser um dos poucos preditores (predictores) de suicídio propriamente dito (dicho) no primeiro ano de seguimento destes pacientes. Em concomitância, a ideação suicida é relativamente mais freqüente em pacientes com insônia e depressão em comparação com pacientes depressivos que não apresentam queixas (quejas) de insônia. Como pode ser visto, pacientes suicidas com depressão habitualmente relatam dificuldades com o sono, com ênfase à insônia (ênfasis en el insomnio), e, secundariamente, à hipersomnia e aos pesadelos (pesadillas), que, de fato (de hecho), são muito freqüentes em pacientes suicidas. Considerando isso (esto), torna-se fundamental investigar, durante a avaliação clínica, a presença de transtornos do sono em pacientes depressivos, tendo em vista (teniendo en cuenta) a relação existente entre a depressão, a ideação suicida e o risco de suicídio. Recentemente, realizamos um estudo epidemiológico para examinar a relação de transtornos do sono, como a insônia e a hipersonia, com a ideação suicida em pacientes ambulatoriais com transtorno depressivo maior. Para tanto, foram entrevistados 70 pacientes ambulatoriais com diagnóstico de transtorno depressivo grave, segundo os critérios da DSM-IV-TR (2000). Foram utilizados o Questionário de Hábitos do Sono, que permite investigar a presença de determinados tipos de transtornos do sono, como a insônia e hipersonia, e a Escala de Ideação Suicida de Beck, que permite acessar (acceder) os principais componentes da ideação suicida, como a ideação ativa e passiva (ideación activa y pasiva), os planos específicos para o suicídio e as tentativas prévias de suicídio. A análise dos

dados compreendeu o teste t-de Student, o teste qui-quadrado e o modelo de regressão logística.

No nosso estudo, observamos que os pacientes depressivos apresentavam altas pontuações (puntuaciones) de ideação suicida, com destaque à ideação suicida ativa e aos planos específicos de suicídio. Os pacientes depressivos com insônia (70% da amostra apresentavam pontuações significativamente mais elevadas de ideação suicida global em comparação com os pacientes com hipersonia (30% da amostra). Paralelamente, observamos que os pacientes depressivos com insônia apresentaram pontuações significativamente mais altas de ideação suicida ativa, passiva e de planos específicos de suicídio, em comparação com os pacientes com hipersonia. Quando se realizou a análise multivariada, que permite acessar quais são os fatores de risco que poderiam contribuir para uma maior ideação suicida, apenas a insônia obteve (logró) uma associação significativa com a ideação suicida. O fator de risco, neste caso, foi 3 vezes maior de um paciente depressivo com insônia apresentar ideação suicida. Outros possíveis fatores, como a idade, o sexo, a duração do transtorno depressivo e a hipersonia não foram significativamente relacionados com a ideação suicida.

As explicações para a relação dos transtornos do sono, depressão e ideação suicida são diversas e de natureza complexa e multifacetada. Por exemplo, a coexistência de uma maior propensão (propensión) para a ideação suicida em pacientes com insônia é tamanha (tal) que esta última tem sido descrita como um importante fator de risco para desenvolver ambas, a ideação suicida e o suicídio—propriamente dito— em pacientes depressivos. Nesses casos, este fator de risco pode ser de até 4 vezes maior de desenvolver tendências suicidas em pacientes com depressão e insônia. Por sua vez, a relação da hipersonia, depressão e ideação suicida foi significativamente menor no nosso estudo. Uma possível explicação é o fato da hipersonia consistir em uma categoria clínica bastante diversa, que abrange (abarca) diversas situações clínicas, como apnéia do sono e narcolepsia, entre outros. Desta forma, esta natureza heterogênea da hipersonia pode ser a responsável pela baixa associação com a ideação suicida.

A novidade deste trabalho foi avaliar aspectos específicos da ideação suicida, como a ideação ativa e passiva, os planos específicos para o suicídio e as tentativas prévias de suicídio, em relação aos transtornos do sono na depressão. Como pode ser observado pelos resultados, pacientes com insônia apresentaram maiores pontuações na maioria destes (de estos) componentes da ideação suicida. Uma possível explicação para isso é

baseada em um modelo teórico do comportamento suicida em pacientes depressivos, segundo o qual, a ideação suicida, planos específicos para o suicídio e a insônia consistem em algumas das principais queixas referidas por pacientes depressivos, notadamente em quadros depressivos graves. Todavia, a causalidade existente entre o sono, os transtornos do sono e a ideação suicida ainda não está esclarecida. Uma hipótese propõe que, na depressão, existe uma disfunção serotoninérgica que acarreta (*ocasional*) distúrbios na regulação do ciclo sono-vigília, resultando na insônia. Dessa forma, é possível que essas alterações neurobiológicas possam ser as responsáveis pela relação dos transtornos do sono com a ideação suicida.

Contudo, são necessários mais estudos para melhor esclarecer e estabelecer de que forma a insônia e outros transtornos do sono, como os pesadelos e a própria (*misma*) hipersonia, podem acarretar tendências suicidas em pacientes depressivos.

Considerando, portanto, que os transtornos do sono podem estar associados à ideação suicida e, especificamente, com a ideação suicida ativa e os planos específicos para o suicídio em pacientes ambulatoriais com transtorno depressivo, a relevância clínica destes resultados é que a avaliação do sono pode contribuir para acessar o risco de suicídio em pacientes com transtorno depressivo mayor.

Beneficios de la administración de cinc en pacientes con diabetes tipo 2

Guadalupe Partida Hernández

Facultad de Ciencias Médicas y Biológicas «Dr. Ignacio Chávez»,
Universidad Michoacana de San Nicolás, Morelia, México



Partida Hernández describe su artículo editado en *Biomedicine & Pharmacotherapy* 60(4):161-168, May 2006. La colección en papel de *Biomedicine & Pharmacotherapy* ingresó en la Biblioteca Biomédica SIIC en 2005. Indizada en Biosis/Biological Abstracts, Current Contents/Life Sciences, Embase/Excerpta Medica, Elsevier Biobase, Medline, Pascal/INIST-CNRS, Scisearch, Science Citation Index, ScienceDirect, Scopus y **SIIC Data Bases**.



www.siic.salud.com/it/pp_distinguidas.htm
www.siic.salud.com/lmr/ppselehtml.htm

Morelia, México (*especial para SIIC*)

La diabetes como problema de salud pública a nivel mundial significa una gran preocupación, también los aumentos en la demanda de servicios de salud por las personas que la padecen y en los gastos derivados por su ausentismo laboral. Todo esto ha hecho que las investigaciones estén encaminadas por una parte, a evitar o retrasar las complicaciones propias del padecimiento, mediante estudios experimentales en animales o con múltiples intervenciones de educación física, de alimentación específica o de sugerencias para lograr cambios en el estilo de vida y, por supuesto, con la terapéutica farmacológica de patente, que aplicada en instituciones de salud es la más exitosa, dado que en algún grado se favorece el control metabólico; por otro lado, la investigación se orienta a realizar estudios sobre estados fisiológicos diabetogénicos.

Sin embargo, las estadísticas indican que la mortalidad y la morbilidad cada vez son mayores, lo que hace que la búsqueda de nuevos fármacos para la diabetes se enfoque también a obtener beneficios alrededor de la reducción de factores de riesgo para otras enfermedades como la vascular cerebral, el infarto del miocardio o la hipertensión, y a considerar, a la par, el costo menor del medicamento. También es importante señalar que la atención médica se proporciona por lo general al enfermo crónico, que muy pocas veces se extiende a los demás integrantes de una familia, y que en países mesoamericanos y sudamericanos no se tiene una cultura preventiva para la conservación de la salud. Cultura que de manera directa permite conocer si ésta ha sido afectada; así, por pruebas de laboratorio detectamos enfermedades asintomáticas como las dislipidemias tempranas, y con educación nutricional dirigida sabemos que dependiendo de qué alimentos tomemos, especialmente con qué frecuencia y cantidad los ingerimos, podemos evitar los efectos producidos por disminuciones de elementos traza como el cromo y el cinc.

En México, el perfil de lípidos aterogénico que caracteriza la dislipidemia más común es la que presenta concentraciones sanguíneas anormales de triglicéridos (Tg) o de colesterol total (CT) con disminución del colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad (HDLc).

Además se sabe por estudios con animales de laboratorio y en seres humanos, que la ausencia de ciertos alimentos en la dieta causa enfermedades carenciales, y la inclusión de otros sana a los pacientes afligidos por estas enfermedades. Que aun cuando en los países industrializados se han producido muchos cambios en el estilo de vida con respecto a los hábitos, usos y gustos alimentarios, cada vez el número de personas que sigue una dieta caracterizada por el consumo de calorías

excesivo es mayor y, por ende, las consecuencias por los desequilibrios entre nutrientes se harán presentes.

El cinc como nutriente hace que su requerimiento en el organismo en dosis de miligramos, sea tan indispensable como el hierro. Asimismo, la información respecto de su contenido y biodisponibilidad en los alimentos es insuficiente, éste varía en función de la composición del suelo donde se cultivan, de ahí que una dieta vegetariana ofrezca una cantidad de cinc inferior a una dieta que contenga carnes.

Otro uso importante de este elemento es como biomaterial potencial, debido a que el cinc, junto con el aluminio y el cobre, constituyen el Zinalco™, aleación que presenta resistencia a la corrosión y ductilidad elevada; además cuenta con posibilidad biocompatible para ser utilizada en la reconstrucción de huesos en traumatismos óseos que requieren implantes ortopédicos.

En tanto que como ión que se localiza en las membranas biológicas se le adjudican papeles estructurales e influye en el metabolismo subcelular porque participa en la activación intracelular de más de 300 enzimas que pertenecen a las rutas metabólicas principales, lo que justifica su papel preponderante en el funcionamiento endocrino y la producción de energía adecuados.

Así, las pérdidas del elemento traza mencionado se dan en varias enfermedades que cursan además con anomalías tanto hormonales como del perfil lipídico, como las descritas en pacientes urémicos y en pacientes con diabetes tipo 1.

Nuestro grupo de trabajo informó sobre la disminución de cinc sérico y de 25-hidroxicalciferol con menor contenido mineral óseo en jóvenes con diabetes tipo 1 y mal control metabólico, derechohabientes del Instituto Mexicano del Seguro Social.

Existen otros casos semejantes, por lo que se recurre a la suplementación con sales de cinc, esta intervención se postula como beneficiosa en la promoción de la salud, con efectos en la biosíntesis y liberación de hormonas tiroideas en el daño renal crónico y en el manejo de pacientes con diabetes, por mencionar algunos.

Nosotros comunicamos los resultados acerca de la administración del sulfato de cinc en jóvenes con diabetes tipo 1, en los que luego del tratamiento se presentaron aumentos de testosterona y de dihidrotestosterona.

Recientemente, en una muestra de población mexicana y con el tratamiento oral con 100 mg del sulfato de cinc, en varones adultos, con diabetes tipo 2 y mal control metabólico, después de 12 semanas, publicamos que la recuperación del elemento (medido en suero por espectrometría de absorción atómica), alcanzó el promedio de referencia en individuos sin diabetes ($21.11 \pm 4.16 \mu\text{mol/l}$), también señalamos que se administró solamente en quienes tuvieron concentraciones séricas bajas del elemento, que el tiempo de diagnóstico de la diabetes estaba entre los 5 y 10 años, que la mayoría de los sujetos que respondieron al tratamiento cursaban con sobrepeso (IMC de 25.0 a 26.9 kg/m²), que proporcionado en dosis diarias, ninguno de los participantes presentó efectos adversos. La medida principal en el perfil lipídico después de su administración fue el incremento en la concentración cardioprotectora de HDLc y las disminuciones de Tg y CT.

Nuestro grupo insiste en conocer mejor el papel que desempeña el cinc; la investigación que realizamos con la administración oportuna del sulfato de cinc pretende ofrecer al clínico una estrategia factible a favor de la calidad de vida del paciente con diabetes.

Prevalência aumentada de síndrome metabólica em pacientes com transtornos mentais

Paulo José Ribeiro Teixeira

Instituto de Previdência dos Servidores do Estado de Minas Gerais, Belo Horizonte, Brasil



Ribeiro Teixeira describe su artículo editado en *Revista de Psiquiatria Clínica* 34(1):28-38, 2007. La colección en papel de *Revista de Psiquiatria Clínica* ingresó en la Biblioteca Biomédica SIIC en 2005. Indizada en Embase, LILLACS, SciELO y SIIC Data Bases.



www.siic.salud.com/tit/pp_distinguidas.htm
www.siic.salud.com/lmr/ppselehtm.php

Belo Horizonte, Brasil (especial para SIIC)

A associação de uma dieta excessivamente calórica e rica em lipídeos com pouca (*poca*) atividade física, tão comum em nossos dias (*tan habitual en nuestros días*), tem resultado em uma epidemia mundial de obesidade e de doenças ligadas ao metabolismo da glicose. Dentre as doenças ligadas ao metabolismo da glicose, destaca-se a síndrome metabólica (SM), um transtorno de alta prevalência na população em geral, formado por um conjunto de fatores de risco cardiovascular relacionados à deposição central de gordura e à resistência à insulina.¹ O objetivo deste estudo foi revisar a literatura médica, buscando estudos epidemiológicos que avaliaram a prevalência ou incidência de SM em pacientes portadores de transtornos mentais, bem como dos distúrbios metabólicos que a constituem.

Dezesseis (*Dieciséis*) estudos epidemiológicos sobre prevalência de SM em populações psiquiátricas foram encontrados. Outros 24 estudos apresentaram dados de prevalência ou incidência de distúrbios constituintes (*trastornos constituyentes*) da SM (obesidade, distúrbios do metabolismo da glicose, hipertensão arterial e dislipidemias) em populações psiquiátricas. Três estudos avaliaram populações psiquiátricas sem diagnóstico específico e verificaram taxas de prevalência de 29.2% a 46%.²⁻⁴ Pacientes com esquizofrenia ou transtorno esquizoafetivo foram objetos de onze estudos, e, em nove deles (*nueve de ellos*), constatou-se (*se constató*) uma prevalência elevada de SM, pelos critérios do NCEP (*National Cholesterol Education Program*).⁵⁻¹³ Destes, o estudo realizado na Holanda apresentou a menor prevalência de SM (28.4%); todavia, esse valor foi mais de duas vezes a prevalência de SM na população.⁷ Os dois estudos restantes encontraram taxas inferiores a esses valores. Um deles utilizou critérios diagnósticos próprios, não descritos pelos autores, e constatou prevalência de 22.2% em pacientes internados.¹⁴ O outro estudo avaliou indivíduos com esquizofrenia participantes do *Northern Finland 1966 Birth Cohort* e obteve prevalência de 19.4%, inferior aos valores citados, mas 3.7 vezes maior que a do grupo-controle.¹⁵

Um único estudo foi encontrado envolvendo pacientes com transtorno bipolar, com prevalência de 30% para SM.¹⁶ Não foram encontrados estudos envolvendo pacientes com diagnóstico atual de depressão unipolar. Todavia, um estudo avaliou, nos Estados Unidos, a prevalência de SM em indivíduos com história de transtorno depressivo maior, participantes do NHANES III.¹⁷ Em mulheres jovens (17 a 39 anos), a prevalência encontrada foi de 12.3%, taxa duas (*tasa dos*) vezes maior que a do grupo-controle.

Tomados em conjunto, os estudos expostos nesta revisão sugerem que pacientes portadores de transtornos mentais mais graves, como esquizofrenia e transtornos esquizoafetivos, apresentam probabilidade maior de serem acometidos por SM. O mesmo pode não ocorrer (*Lo mismo puede no ocurrir*) em se tratando de transtorno bipolar, haja vista (*dado que*) que, no único estudo envolvendo pacientes com esse transtorno, a prevalência de SM encontrada foi apenas discretamente superior à dos valores populacionais.

Não foi possível concluir com certeza sobre a existência de associação positiva entre SM e depressão. O único estudo encontrado¹⁷ constatou prevalência

aumentada de SM em mulheres com história de depressão, mas não em homens (*no en los varones*). Ademais, outras avaliações de prevalência ou incidência de distúrbios do metabolismo da glicose em pacientes deprimidos ou com escores (*puntuaciones*) elevados de sintomas depressivos apresentaram resultados contraditórios.¹⁸⁻²³

É importante notar que, apesar das altas taxas de SM em indivíduos esquizofrênicos, prevalência aumentada de obesidade nessa (*en esa*) população não foi constatada por Brown et al.²⁴ na Inglaterra, ou por Allison et al.²⁵ nos Estados Unidos. Tais achados (*Estos hallazgos*) podem ser creditados à existência de porcentagem significativa de esquizofrênicos com baixo peso e à maior incidência de adiposidade visceral nessa população, independentemente da existência de obesidade.²⁶

A maior prevalência de SM em populações psiquiátricas explica-se por uma causalidade multifatorial, em que se incluem fatores ligados ao estilo de vida desses pacientes, fatores genéticos e o uso de psicofármacos. Sabe-se que alimentação inadequada e estilo de vida sedentário desempenham papéis importantes na gênese da SM. Indivíduos com esquizofrenia ou transtorno bipolar realizam pouca atividade física e consomem dieta pouco saudável.^{24,26,27} Variáveis psicossociais relacionadas ao estresse podem estar envolvidas. Sentimentos de cansaço excessivo ou traços de personalidade que refletem (*reflejan*) um estilo de vida estressante correlacionam-se significativamente com hiperinsulinemia, hiperglicemia, dislipidemia, hipertensão e obesidade central.²⁸

Pacientes com esquizofrenia podem apresentar redução da atividade em lobo frontal de uma substância denominada brain-derived neurotrophic factor (BDNF), o que também está relacionado à menor sensibilidade à insulina.²⁹ Estudos em populações orientais sugerem que polimorfismos de genes relacionados à insulina e à tirosina-hidroxilase associam-se tanto à resistência à insulina como à depressão.³⁰ Por fim (*En conclusión*), sofrimento (*el sufrimiento*) perinatal é fator predisponente para desenvolvimento de resistência à insulina e também está implicado na gênese da esquizofrenia.^{31,32}

Todavia, é razoável suspeitar (*razonable sospechar*) que o uso de psicofármacos, principalmente antipsicóticos atípicos, seja provavelmente a causa mais importante da maior prevalência de SM em pacientes psiquiátricos. Antipsicóticos atípicos estão associados a uma maior incidência de obesidade, diabetes mellitus e dislipidemias.³³ Um estudo comparativo com pacientes esquizofrênicos com ou sem história de uso de antipsicóticos, constatou que o uso prévio de antipsicóticos foi responsável pela maior resistência à insulina encontrada nesses pacientes.³⁴

Limitações quanto aos resultados dessa revisão devem ser salientadas (*deben ser señaladas*). Alguns estudos sobre prevalência de SM em populações psiquiátricas envolveram um número muito pequeno de pacientes. Ademais, em sua maioria (*en su mayoría*), os valores encontrados foram obtidos de pacientes encaminhados a centros de referência ou a partir da avaliação inicial de pacientes incluídos em ensaios (*en los ensayos*) com psicofármacos. Assim (*Así*), é possível que representem, na verdade, a prevalência de SM em pacientes com transtornos mentais de difícil tratamento. Há, contudo, exceções (*Con todo, hay excepciones*). O estudo que avaliou a prevalência de SM em indivíduos com história de depressão é bastante representativo da população norte-americana, haja vista ter sido realizado utilizando dados do NHANES III; todavia, não pode ser generalizado para pacientes que estejam vivenciando um episódio depressivo.¹⁷ Por fim, a amostragem (*muestra*) de indivíduos esquizofrênicos em um estudo realizado na Escandinávia foi realizada a partir de um banco de dados representativo da população local.¹⁵ Seus resultados, no entanto, devem ser encarados com reservas devido ao número pequeno de pacientes e à limitada faixa etária que representam.

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.

Úlceras cutáneas y depósito cálcico en arterias de pequeño calibre. Calcifilaxia



Miguel Echenique-Elizondo, Departamento del Cirugía, Universidad del País Vasco, San Sebastián, España

Participó en la investigación: Anna Tuneu, Departamento de Dermatología, Hospital Donostia, San Sebastián, España

Introducción

Se presenta un caso de calcifilaxia en una paciente afectada de insuficiencia renal y en diálisis mantenida. La enfermedad se desarrolló en ausencia de hiperparatiroidismo grave nefrogénico y responde parcialmente al tratamiento médico.

Caso clínico

Paciente mujer de 69 años con historia de insuficiencia renal crónica y aquejada de cuadro doloroso de extremidades inferiores y úlceras de tipo no varicoso que debutaron 8 meses antes y nodulaciones subcutáneas palpables de evolución tórpida (Figura 1).

No existía localización de ninguna otra úlcera demostrable en otras partes del cuerpo. Presenta antecedentes de hipertensión arterial, litiasis renal y aterosclerosis como historia previa a su insuficiencia renal. La paciente había tomado regularmente analgésicos durante los últimos meses. La radiografía mostró las calcificaciones de arterias y venas (Figura 2).



Figura 1. Aspecto de las ulceraciones cutáneas.

La pesquiza radiológica para calcificaciones no vasculares de partes blandas resultó negativa. Los análisis de laboratorio revelaron concentración normal en plasma de hormona paratiroidea, 56 pg/ml (normal: 40-60 pg/ml); deficiencia de vitamina D, 7.1 pg/ml de (1,25-OH)-D3 (normal: 20.2-46.2); calcio, 11.66 mEq/l, levemente elevado, (normal: 8.6-9.6 mEq/l). Las concentraciones de potasio y fosfato eran normales. La de filtración tasa glomerular estimada por la ecuación de MDRD era 25.4 ml/min.

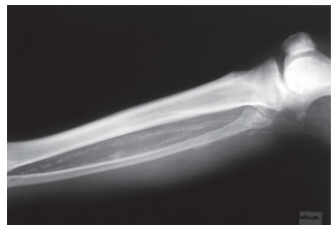


Figura 2. Calcificación arterial en arterias de mediano calibre.

Los valores de creatinina eran de 5.03 mg/dl; de urea, 65 mg/dl; albúmina, 35.1 g/l, en la admisión, donde el recuento leucocitario era normal. Los niveles de proteína C-reactiva eran de 59.5% (normal: 70-140). Las crioglobulinas resultaron negativas. La GGT, 132 U/l (normal: 4-9). La ferritina estaba en valores normales entre 200 y 300 ng/ml (normal: 13-300). Existía anemia normocrómica (hemoglobina, 6 mmol/l; hematocrito, 31%). La prueba de orina mostró microproteinuria (0.25 g/l) y leucocituria.

El lupus eritematoso sistémico y otras enfermedades autoinmunes fueron excluidas.

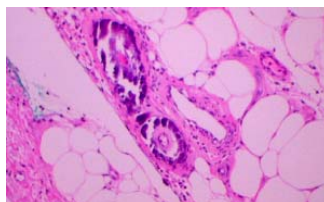


Figura 3. HE x 100. Calcificación arteriolar medial.

El diagnóstico de calcifilaxia fue establecido por biopsia de piel (Figura 3). La hipercalcemia fue normalizada prontamente por terapia diurética con torasemida. La función paratiroidea era normal, por lo que no se indicó ningún tipo de cirugía. La paciente está en seguimiento (12 meses) y se aprecia una discreta mejoría de la evolución de sus lesiones ulcerosas.

Discusión

La calcifilaxia se caracteriza por la calcificación de arterias de mediano calibre y de arteriolas cutáneas y subcutáneas, así como por proliferación intimal y fibrosis.¹ La patogénesis de la calcifilaxia no está claramente establecida y difiere de las alteraciones habituales del metabolismo calcio-fosfato y de las lesiones observables en la aterosclerosis y en los depósitos cálcicos de partes blandas. Sin embargo, parece ser que se encuentra asociada generalmente con niveles de calcio sérico elevados. El sexo femenino parece ser un factor de riesgo. Aunque se han descrito casos aislados asociados con enfermedades no renales: sprúe, síndrome paraneoplásico e hiperparatiroidismo primario,² la calcifilaxia tiene lugar principalmente en el curso de la insuficiencia renal terminal. El pronóstico de estos pacientes es dramáticamente malo, con esperanza de vida de meses después de la aparición de las ulceraciones.³

Aquí informamos un caso de calcifilaxia ulcerada en presencia de insuficiencia renal moderada. Además, los niveles de calcio y fósforo plasmático parecen jugar un papel secundario que el habitualmente asumido en la información previa existente.⁴ La calcificación ectópica es una complicación frecuente de muchas enfermedades degenerativas.

El mecanismo de estas calcificaciones extensas en arterias y capilares cutáneos pequeños, arterias de tamaño medio y venas, arterias pulmonares y la aurícula izquierda aún debe ser explicado. La disfunción de matriz-proteína y deficiencia de vitamina K parece que pueden afectar tanto el metabolismo del pirofosfato como los procesos de cicatrización. La glicoproteína de la proteína α_2 -Heremans-Schmid sérica (Ahsg, también conocida como fetuina A) es un inhibidor importante del depósito cálcico a nivel sistémico. La deficiencia de Ahsg se asocia con calcificación grave de varios órganos en modelos de dieta rica en minerales y vitamina D, y en una dieta normal cuando la deficiencia se combina con una base genética tipo DBA/2 en modelos animales. El mismo mecanismo podría contribuir a la calcifilaxia.⁵ En términos generales, la investigación de estas variables en pacientes con enfermedad renal en etapas no ulcerativas podría ser crucial para determinar los oportunos factores de riesgo asociados con esta enfermedad.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2008
www.siic.salud.com

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

Bibliografía

1. Qunibi W, Nolan C, Ayus J. Cardiovascular calcification in patients with end-stage renal disease: A century-old phenomenon. *Kidney Int Suppl* 73-80, 2002.
2. Wilmer W et al. Calciphylaxis: emerging concepts in prevention, diagnosis, and treatment. *Semin Dial* 15:172-186, 2002.

3. Davis CA et al. Wet gangrene in hemodialysis patients with calciphylaxis is associated with a poor prognosis. *Cardiovascular Surgery* 9(6):565-570, 2001.
4. Levey AS et al. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine. *Ann Intern Med* 130(6):461-470, 1999.

5. Schafer C et al. The serum protein α_2 -Heremans-Schmid glycoprotein/fetuin-A is a systemically acting inhibitor of ectopic calcification. *J Clin Invest* 112(3):357-366, 2003.
6. Fukagawa M. Ever-changing concepts of calciphylaxis. *Intern Med* 43(1):7-8, 2004.

Resonancia magnética y pentalogía de Cantrell



Martha Alicia Hernández González

Unidad de Investigación en Epidemiología Clínica, Unidad Médica de Alta Especialidad N° 1, Bajío, Instituto Mexicano del Seguro Social, León, México

Participaron en la investigación: Sergio Solorio, Blanca Olivia Murillo Ortiz, Unidad de Investigación en Epidemiología Clínica, Unidad Médica de Alta Especialidad N° 1, Bajío; Sonia Lázcano Bautista, Hospital de Ginecología y Obstetricia n° 48, Instituto Mexicano del Seguro Social, León, México

Introducción

La pentalogía de Cantrell,¹ también conocida como *ectopia cordis* toracoabdominal, es una patología compleja en la que se asocian cinco anomalías: 1) defecto epigástrico de la línea media abdominal supraumbilical, 2) defecto del tercio inferior del esternón, 3) deficiencia del segmento anterior del diafragma, 4) defectos pericárdicos y 5) malformaciones cardíacas congénitas y cuya presentación puede ser completa o incompleta de acuerdo con la clasificación de Toyama.²

El diagnóstico ultrasonográfico se hace a partir del primer trimestre mediante ultrasonografía fetal convencional y ultrasonido transvaginal; sin embargo, los casos con pequeños defectos en el tercio inferior del esternón sólo pueden ser identificados mediante tomografía computarizada o resonancia magnética.³

Presentamos un caso de pentalogía de Cantrell en su variedad incompleta, diagnosticado *in utero* por resonancia magnética fetal.

Caso clínico

Una paciente de 30 años de edad, primigesta, con 32 semanas de edad gestacional, fue referida a nuestra Unidad porque por ultrasonido ginecológico se detectó bradicardia fetal. No existen antecedentes hereditarios familiares o historia de cardiopatías congénitas, la madre es sana y no hay al parecer exposición a tóxicos.

Se realizó ecocardiografía fetal bidimensional y Doppler, que identificó feto único con cardiopatía congénita compleja por la presencia de isomerismo derecho, atresia pulmonar con comunicación interventricular, drenaje venoso pulmonar y sistémico normal.

La resonancia magnética fetal realizada a las 36 semanas de gestación describe la presencia de yuxtaposición aorto-cava derecha, aurícula única, atresia pulmonar con una gran comunicación interventricular, microcefalia por diámetro biparietal de 6.8 cm, ausencia del tercio inferior del esternón y del diafragma anterior, la presencia de bazo único situado a la izquierda (Figura 1). Ni la madre ni el feto presentaron efectos colaterales inherentes al método diagnóstico.

Se resuelve el evento mediante parto eutócico a las 39 semanas de gestación, se obtuvo un producto único vivo, de sexo masculino, de 2.150 kg, puntaje de Apgar de 6/7 y cianosis con saturación periférica del 45%.

La exploración física muestra microcefalia, implantación de pabellón auricular bajo, labio y paladar íntegros, el impulso cardíaco se palpa en la línea media abdominal infraesternal, se ausculta soplo continuo paraesternal izquierdo alto y segundo ruido único. No hay evidencia de onfalocelo, la pared abdominal se encuentra íntegra y se palpa el hígado a la derecha. Los pulsos periféricos son normales y no hay anomalías en las extremidades. El ano está perforado.

El cariotipo no mostró anomalías cromosómicas

El ecocardiograma transtorácico, además de corroborar los hallazgos descritos por ambos métodos de diagnóstico, mostró la presencia de un conducto arterioso permeable pequeño.

El caso se presenta en sesión y se decide mantener abierto el conducto inicialmente con prostaglandinas. El paciente se deteriora, con incremento de la cianosis e insuficiencia respiratoria grave que ameritó intubación. Se decide la realización de cateterismo cardíaco diagnóstico y, debido a la sospecha de cierre del conducto, la colocación de un *stent* con propósitos paliativos; sin embargo, durante el procedimiento el paciente presentó paro cardiorrespiratorio irreversible a las maniobras de reanimación cardiopulmonar avanzada.

Discusión

Cantrell describió en 1958 un síndrome que incluye: defecto epigástrico de la línea media abdominal supraumbilical, defecto del tercio inferior del esternón, deficiencia del segmento anterior del diafragma, defectos pericárdicos y malformaciones cardíacas congéni-



Figura 1. Resonancia magnética fetal. Se aprecia aurícula única (*), ventrículo morfológicamente izquierdo (**), ausencia de la porción anterior del diafragma (flecha continua) e integridad de la columna vertebral.

tas. Este cuadro se conoce desde entonces como Pentalogía de Cantrell.¹

La presentación del síndrome es rara y heterogénea, por lo que Toyama sugirió una clasificación fundada en la extensión de la enfermedad, de esta manera se conocen tres clases. Clase 1: diagnóstico exacto; se aprecian los cinco defectos descritos por Cantrell; clase 2: diagnóstico probable, con cuatro defectos (que incluyen las anomalías intracardíacas y de la pared abdominal), y clase 3: diagnóstico incompleto, combinaciones variables de los

defectos (siempre incluyendo las anomalías esternales) tanto simples –la mayoría de los casos– como complejas, el caso aquí presentado.²

El caso que presentamos cumple con los criterios para el diagnóstico de la pentalogía y de acuerdo con la clasificación de Toyama sería clase 3.

La expresión clínica de la enfermedad se inició *in utero* con la presencia de bradicardia fetal, que obligó al estudio ultrasonográfico aunque en etapas avanzadas de la gestación.

El ultrasonido fetal permite hacer el diagnóstico incluso en el primer trimestre de la gestación^{4,5} y la realización de ecocardiografía fetal es obligatoria para identificar la gravedad de la malformación cardíaca congénita.

En nuestro caso, el ecocardiograma fetal permitió alcanzar el diagnóstico preciso de una atresia pulmonar con isomerismo derecho, mas no de otras alteraciones como la presencia o ausencia de bazo, y por la limitación de la ventana no pudo apreciarse el defecto parcial de la pared abdominal y de la región anterior del tórax.

La resonancia magnética, además de poner de manifiesto la patología, permitió el diagnóstico de Cantrell incompleto, así como de las anomalías cardíacas y extracardíacas asociadas (como la presencia o ausencia de bazo), con alta correlación con los hallazgos posnatales.⁶⁻⁸

El empleo de estas técnicas no invasivas de diagnóstico es complementario al ultrasonido fetal convencional y permite establecer el diagnóstico oportuno y la planificación del tratamiento correctivo.⁹ En la literatura se ha informado la utilidad de la resonancia para la detección oportuna de otras anomalías congénitas extracardíacas que son hallazgos frecuentes en la pentalogía de Cantrell, como la hernia diafragmática o malformaciones del sistema nervioso central;^{10,11} la ventaja del método es que no existe limitación de ventana causada por la obesidad materna, la presencia de oligohidramnios o la posición fetal, tiene alta resolución temporal y permite obtener imágenes de todo el cuerpo del feto, en múltiples planos y con alta definición.^{12,13}

Una vez que se corroboró el diagnóstico en la vida extrauterina y al ser una patología ductodependiente, se decide en sesión médica tratar en primer lugar la cardiopatía de manera paliativa con la colocación de *stent*, con el fin de mantener el conducto arterioso permeable, puesto que la inestabilidad del paciente era dada por la cardiopatía congénita más que por el defecto de la pared toracoabdominal, que en realidad era pequeño, para posteriormente tra-

tar la patología cardíaca correctiva y finalmente el defecto de la pared.

Sin embargo, por la gravedad de la cardiopatía congénita asociada el paciente fallece a los 3 días de vida extrauterina.

El tratamiento inicial de la cardiopatía dejando el corazón en su sitio y en diferentes etapas ya ha sido informado en la literatura;¹⁴⁻¹⁸ sin embargo, a pesar del diagnóstico temprano y el manejo multidisciplinario de la entidad, la mortalidad sigue siendo elevada en el período neonatal temprano.

■ Conclusiones

La pentalogía de Cantrell es una patología rara, de presentación clínica diversa. La resonancia magnética es un método complementario al ultrasonido fetal, con alta resolución de imagen que permite la descripción anatómica precisa del feto y que permitirá hacer el diagnóstico temprano. Sin embargo, a pesar de las nuevas técnicas de imagen por la asociación de cardiopatía congénita grave y de otras anomalías extracardíacas, sigue siendo una entidad con alta mortalidad temprana.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2008
www.siicsalud.com

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

Bibliografía

- Cantrell JR, Haller JA, Ravitch MM. A síndrome of congenital defects involving the abdominal wall, sternum, diaphragm, pericardium, and heart. *Surg Gynecol Obstet* 107:602-614, 1958.
- Toyama WM. Combined congenital defects of the anterior abdominal wall, sternum, diaphragm, pericardium and heart: a case report and review of the syndrome. *Pediatrics* 50:778-792, 1972.
- Song A, McLeary MS. MR imaging of pentalogy of Cantrell variant with an intact diaphragm and pericardium. *Radiology* 30:638-639, 2000.
- Liang RI, Huang SE, Chang FM. Prenatal diagnosis of ectopia cordis at 10 weeks of gestation using two-dimensional and three dimensional ultrasonography. *Ultrasound Obstet Gynecol* 10:137-9, 1997.
- Repondek-Liberska M, Janiak K, Wloch A. Fetal echocardiography in ectopia cordis. *Pediatr Cardiol* 21:249-252, 2000.
- McMahon C, Taylor M, Cassidy C, Olutoye O, Bezold L. Diagnosis of pentalogy of Cantrell in the fetus using magnetic resonance imaging and ultrasound. *Pediatr Cardiol* 28:172-175, 2007.
- Oka T, Shiraishi I, Iwasaki N, Itoi T, Hamaoka K. Usefulness of helical CT angiography and MRI in the diagnosis and treatment of pentalogy of Cantrell. *J Pediatr* 142:84, 2003.
- Shiraishi I, Kato Y, Todoroki H, Satoh H, Hamaoka K. Differential color imaging technique of helical CT angiography in the diagnosis of total anomalous pulmonary venous drainage. *Circulation* 101:2017-2018, 2000.
- Bittmann S, Ulus H, Springer A. Combined pentalogy of Cantrell with tetralogy of Fallot, gallbladder agenesis, and polysplenia: a case report. *J Pediatr Surg* 39:107-109, 2004.
- Zaretsky M, McIntire D, Twickler D. Feasibility of fetal anatomic and maternal pelvic surgery by magnetic resonance imaging at term. *Am J Obstet Gynecol* 189:997-2001, 2003.
- Robert Y, Cuilleret V, Vaast P, Devisme L, Mestdagh P, Boyer C, Storme L. Fetal thoracic MR imaging. *Arch Pediatr* 10:340-346, 2003.
- Quinn TM, Hubbard AM, Adzick NS. Prenatal magnetic resonance imaging enhances fetal diagnosis. *J Pediatr Surg* 33:553-558, 1998.
- Bekker MN, van Vugt JM. The role of magnetic resonance imaging in prenatal diagnosis of fetal anomalies. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 96:173-178, 2001.
- Sanchis Solera L, Beltra Pico R, Castro Sanchez M y col. Cantrell's pentalogy: complete treatment, step by step. *Cir Pediatr* 5:101-104, 1992.
- Tokunaga S, Kado J, Imoto Y, Shiokawa Y, Yasui H. Successful staged-Fontan operation in a patient with ectopia cordis. *Ann Thorac Surg* 71:715-717, 2001.
- Abdallah HI, Marks LA, Balsara RK, Davis DA, Russo PA. Staged repair of pentalogy of Cantrell with tetralogy of Fallot. *Ann Thorac Surg* 56:979-980, 1993.
- Watterson KG, Wilfinson JK, Kliman L, Mee RBB. Complete thoracic ectopia cordis with double-outlet right ventricle: neonatal repair. *Ann Thorac Surg* 53:146-147, 1992.
- Chen Y, Lai HS, Duh YC, Wang JK, Chiu IS. Pentalogy of Cantrell corrected by one-stage repair. *J Formos Med Assoc* 95:555-557, 1996.