ISSN 1667-8982 - Salud(i)Ciencia 17(1):17-19, agosto 2009

Antibióticos y resistencia antibiótica en la quimioprofilaxis de la enfermedad meningocócica

Antibiotics and antibiotic resistance in chemoprophylaxis of meningococcal disease

José Antonio Lepe Jiménez, Columnista Experto de SIIC
Jefe de Sección del Servicio de Microbiología, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España

Javier Aznar Martín, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España

Abstract

Antibiotic prophylaxis should be considered for those in contact with any cases of meningococcal disease or in populations with high percentages of N. meningitidis carriers. *The use of antibiotic treatment produces a significant reduction in the risk of disease among contacts. Rifampin, ciprofloxacin and ceftriaxone are regarded as the best choice for chemoprophylaxis, but their use is associated with increased antibiotic resistance. The current trend towards the emergence of meningococcal bacteria resistant to rifampicin after prophylaxis is a recognized aspect, although it seems not to be a widespread phenomenon. The emergence of high-level resistance to rifampicin is caused by mutations in the* rpoB gene, *although it appears that may be associated with mutations of locus mtr involved in pumping and expulsion mechanisms. However, changes in the* rpoB *gene lead to strains ill-suited to survival. This biological cost could explain the lack of clonal spread of the isolates with acquired resistance to rifampicin. Diminished sensitivity, or resistance to ciprofloxacin, is linked to mutations in the region determinant of resistance to quinolones (QRDR) of the* gyrA *gene; in addition there are data that support the existence of expulsion mechanisms. So far, resistance or reduced sensitivity to quinolones has progressed slowly. There have been no reported problems of ceftriaxone resistance, which is the safest option for use in chemoprophylaxis. Spiramycin is not an appropriate option, but is still recommended by WHO.*

Key words: Neisseria meningitidis, antibiotics, resistance, chemoprophylaxis, carriers

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

Resumen

La profilaxis antibiótica debe ser considerarse en personas con contacto con algún caso de enfermedad meningocócica o en poblaciones con altos porcentajes de portadores de *N. meningitidis.* El uso de antibióticos produce una reducción significativa del riesgo de enfermedad entre los contactos; así, la rifampicina, la ciprofloxacina y la ceftriaxona se consideran como las mejores opciones para la quimioprofilaxis, sin embargo su empleo está asociado con el aumento de resistencia antibiótica. Actualmente, la tendencia a la aparición de meningococos resistentes a la rifampicina después de la profilaxis es un aspecto reconocido, aunque parece que no es un fenómeno ampliamente extendido. La aparición de resistencia de alto nivel a la rifampicina está provocada por mutaciones en el gen *rpoB,* aunque se puede asociar a mutaciones del *locus mtr* implicadas en mecanismos de expulsión y bombeo. Sin embargo, los cambios en el gen *rpoB* dan lugar a cepas poco adaptadas a la supervivencia y este costo biológico podría explicar la ausencia de diseminación clonal de los aislamientos con resistencia adquirida a la rifampicina. La resistencia o sensibilidad disminuida a la ciprofloxacina se relaciona con mutaciones en la región determinante de resistencia a quinolonas (QRDR) del gen *gyrA,* además existen datos que apoyan la existencia de mecanismos de expulsión. Hasta el momento, la resistencia o la sensibilidad reducida a las quinolonas ha avanzado lentamente. No se han comunicado problemas de resistencia a la ceftriaxona, siendo la opción más segura para su uso en quimioprofilaxis. La espiramicina no es una opción adecuada aunque sigue siendo recomendada por la OMS.

Palabras clave: *Neisseria meningitidis,* antibióticos, resistencia, quimioprofilaxis, portadores

A pesar de la importancia de la enfermedad meningocócica, *Neisseria meningitidis* es esencialmente una bacteria comensal en los humanos y la mayoría de las infecciones llevan a una colonización nasofaríngea sin trascendencia clínica. El estado de portador asintomático es frecuente en climas templados, donde puede afectar al 5%-25% de la población.[1,2]

Los meningococos aislados de portadores asintomáticos son muy diversos. Esta diversidad está estructurada en líneas o complejos clonales basados en sus tipos electroforéticos o "*sequence type*" determinados por "*multilocus sequence typing*" (MSLT). En los casos de enfermedad invasiva algunos de estos complejos clonales se aíslan con mayor frecuencia de lo que su prevalencia en portadores haría suponer. Estos complejos clonales hiperinvasivos son relativamente pocos, unas 10 líneas, y son responsables de los casos de enfermedad invasiva en los últimos 20-25 años. Además, determinadas líneas están asociadas a tipos concretos de epidemias.[1]

La impredecible naturaleza de la enfermedad meningocócica, unida a su rápida progresión y alarmantes síntomas, lleva a dificultades en su manejo y gran alarma en la población. Los contactos cercanos a un caso primario de enfermedad meningocócica tienen un alto riesgo de

Recepción: 29/7/2008 - Aprobación: 15/1/2009
Primera edición, www.siicsalud.com: 11/3/2009
Enviar correspondencia a: José Antonio Lepe Jiménez, Hospital Universitario Virgen del Rocío Servicio de Microbiología, 41940, Sevilla, España
josea.lepe.sspa@juntadeandalucia.es

http://www.siic.info

adquisición de la infección. Los familiares que habitan en la misma vivienda que el caso primario tienen un riesgo entre 400 y 800 veces más alto de contraer la enfermedad que la población general.[3]

Si bien se administra a los contactos cercanos a los casos de enfermedad para eliminar el estado de portador nasofaríngeo, la quimioprofilaxis reduce pero no elimina el riesgo de casos secundarios. Si la profilaxis no se administra de forma correcta, los casos de enfermedad pueden presentarse. El uso innecesario de la quimioprofilaxis está asociado con el aumento de resistencia antibiótica, efectos secundarios y con la eliminación de meningococos no virulentos y *Neisseria lactamica,* los cuales inducen inmunidad y constituyen una flora competitiva frente a la colonización por cepas virulentas de meningococos.

En un metanálisis realizado por Purcell y col.[4] para establecer el papel de los antibióticos en la prevención de casos de enfermedad meningocócica, se analizaron cuatro estudios observacionales y un pequeño ensayo clínico. Estos autores demostraron una reducción significativa del riesgo de enfermedad cuando los contactos recibían tratamiento antibiótico. Para prevenir un caso se estiman necesarios 218 quimioprofilaxis. El riesgo de contactos cercanos de un paciente puede reducirse un 89% si se toman antibióticos. Por ello, la profilaxis antibiótica debe ser considerada para aquellos en contacto con algún caso o en poblaciones con altos porcentajes de portadores.

En una reciente revisión sobre el papel de los antibióticos en la prevención de la enfermedad meningocócica[5] se constató que una semana de tratamiento con ciprofloxacina (riesgo relativo [RR] 0.04; IC 95% 0.01-0.12), rifampicina (RR 0.17; IC 95% 0.12-0.24), minociclina (RR 0.30; IC 95% 0.19-0.45) y ampicilina (RR 0.41; 95% CI 0.25-0.66) era adecuado para erradicar *N. meningitidis* cuando se comparaban con placebo. Sin embargo, en seguimientos a más largo plazo sólo la rifampicina (RR 0.20; IC 95% 0.14-0.29) y la ciprofloxacina (RR 0.03; IC 95% 0.00-0.42) eran efectivas. Otro estudio constató que la ceftriaxona era más efectiva cuando se comparaba con rifampicina (RR 5.93; IC 95% 1.22-28.68), pero no incluyó comparación con placebo.[6] De todas maneras, en los estudios anteriores no se produjeron casos de enfermedad meningocócica tras el tratamiento con antibiótico o placebo, por tanto no estaban basados en el resultado clínico de enfermedad sino en la capacidad de erradicación.

En general, sólo un grupo de antibióticos ha perdido su utilidad frente a *N. meningitidis,* las sulfamidas. La introducción de nuevos antibióticos en la profilaxis y tratamiento de la enfermedad meningocócica, especialmente la rifampicina y la penicilina, así como la exposición a multitud de antibióticos administrados en la comunidad para otras indicaciones no ha conducido en general a grandes problemas de resistencia, incluido a las cefalosporinas de tercera generación, a diferencia de lo ocurrido con *Streptococcus pneumoniae*.[7]

Así pues, la ciprofloxacina (dosis única, vía oral), la ceftriaxona (dosis única, vía intramuscular) y la rifampicina (cuatro dosis durante dos días, vía oral) son reconocidos como tratamientos efectivos para eliminar el estado de portador, pero cada uno tiene sus ventajas e inconvenientes.

Rifampicina

La rifampicina tiene buena penetración tisular, lo que le permite alcanzar niveles terapéuticos en la mucosa nasofaríngea. Los portadores tratados con rifampicina reciben protección temporal frente a la enfermedad invasiva por *N. meningitidis* al menos durante una semana, posteriormente vuelven a convertirse en portadores y clásicamente se ha considerado que el tratamiento no conducía a cambios en los patrones de sensibilidad.[8] Actualmente, la tendencia a la aparición de meningococos resistentes después de la profilaxis es un aspecto reconocido, aunque parece que no es un fenómeno ampliamente extendido. De hecho, en seis estudios[9-14] que valoraron el desarrollo de resistencia a la rifampicina durante la quimioprofilaxis, se observaron incrementos posprofilaxis de la CMI a valores de resistencia en tres de ellos. En general, los valores de CMI posprofilaxis varían desde bajos niveles de resistencia (4-10 mg/l) en pocos estudios a altos niveles de resistencia (100 a 500 mg/l) en la mayoría.[15] Por otro lado, existen otros estudios que no encuentran problemas de resistencia, aunque si evolución a valores más altos de CMI dentro de la categoría de sensibilidad.[16,17] Aunque a la vista de los nuevos puntos de corte publicados,[18] muchos de estos datos deberían ser revisados.

La aparición de resistencia de alto nivel a la rifampicina está provocada por mutaciones en el gen rpoB que codifica la subunidad beta de la ARN polimerasa, la mayoría de estas mutaciones tienen lugar en una región central corta e implican mutaciones puntuales, generalmente en el residuo His 552.[19,20] La resistencia puede llevar a fracasos en la quimioprofilaxis y debería entonces ser rápidamente detectada.[21] De hecho, la detección de mutaciones en el gen *rpoB* por métodos moleculares generalmente, PCR en tiempo real, puede ser de vital importancia en la caracterización de los aislamientos invasivos con vistas a la instauración de la quimioprofilaxis, sobre todo en los casos de enfermedad meningocócica con cultivo negativo.[22] Lo anterior lleva a la posibilidad de la diseminación clonal de estos aislamientos.[23] Sin embargo, los aislamientos resistentes a la rifampicina son relativamente escasos.

De las mutaciones puntuales antes señaladas se podría esperar que llevaran a valores de CMI elevados pero uniformes, sin embargo se constata que aislamientos con idénticas mutaciones en el gen rpoB muestran diferentes valores de CMI, lo que hace pensar que podrían estar implicados otros mecanismos. En trabajos previos,[24] se han descrito dos fenotipos de aislamientos Rif^r, un fenotipo intermedio con valores de CMI de 24 mg/l y otro con alto nivel de resistencia con valores de CMI > 256 mg/l, que podría ser causada por un mecanismo adicional de inhibición de la entrada del antibiótico debido a alteraciones en la estructura de la membrana externa o a mecanismos que favorecen la expulsión del antibiótico desde el citoplasma, en estos mecanismos podrían estar implicadas mutaciones del locus mtr. De todas formas, parece que la mutación en el gen *rpoB* es el mecanismo principal. La importancia clínica de la resistencia a la rifampicina parece clara por la posibilidad de aparición de casos de enfermedad invasiva debido a cepas con importantes problemas de resistencia tras la administración del antibiótico para la prevención de casos secundarios.

A pesar del amplio interés y la relativa frecuencia de informes de resistencia a la rifampicina en N. meningitidis, la frecuencia actual de estos aislamientos es muy baja,[25] aunque en los últimos tres años han aparecido nuevas comunicaciones al respecto.[26-28] Esto sugiere que la propagación de la resistencia en las poblaciones de meningococos podría ser un aspecto poco adecuado para su supervivencia, y los cambios en el gen *rpoB* dan lugar a cepas poco adaptadas a la supervivencia por razones poco conocidas. Los resultados obtenidos en estudios de virulencia en ratones sugieren que las mutaciones en el gen *rpoB* en los aislamientos resistentes tienen un fuerte costo

biológico para *N. meningitidis,* lo que podría traducirse en una baja adaptación en términos de supervivencia en el torrente circulatorio. Este costo biológico podría explicar la carencia de diseminación clonal de los aislamientos con resistencia adquirida a la rifampicina.[26] Por otro lado, la ausencia de uso de rifampicina en la población general hace que la presión antibiótica selectiva por uso de rifampicina sea poco relevante.

La resistencia de alto nivel a rifampicina ha permanecido como un fenómeno algo críptico y no se ha diseminado entre los aislamientos clínicos. Los casos comunicados de sensibilidad disminuida o resistencia de bajo nivel han contribuido en algunos países a su sustitución por fluoroquinolonas o ceftriaxona como antibiótico de elección para la quimioprofilaxis. Aunque este significativo cambio no tiene en la actualidad una base sólida y en general sigue siendo el antibiótico preferido para la quimioprofilaxis por muchas guías actuales.[29]

Ciprofloxacina

Los datos actuales muestran que la hasta ahora exquisita sensibilidad de los meningococos a las fluoroquinolonas ha empezado a cambiar. En 1992, se informó un aislamiento en Grecia con CMI de 1 mg/l.[30] y posteriormente aparecen informes similares en Francia (1999), Australia (2000) y España (2003).[31] En Argentina se han descritos dos aislados con CMI de 0.06 (grupo B) y 0.12 mg/l (grupo Y),[32] y en la India, 12 aislamientos con CMI de 0.25 mg/l.[33] Se ha comunicado en EE.UU. un cluster de tres casos que epidemiológicamente estaban relacionados con un caso de enfermedad invasiva sensible a ciprofloxacina en el año anterior.[34] Experimentalmente, además, se han producido cepas *in vitro* con CMI a ciprofloxacina de 8 a 16 mg/l tras la exposición al fármaco.[35]

El mecanismo de resistencia a las quinolonas parece relacionado con mutaciones en la región determinante de resistencia a quinolonas (QRDR) del gen *gyrA,* apareciendo sustituciones de aminoácidos Asp95-Gly, Asp95-Asn y Thr91-Ile, respectivamente.[31] Además, existen datos que apoyan la existencia de mecanismos de expulsión que también podrían estar relacionados con la aparición de cepas con sensibilidad disminuida a las quinolonas. Así, deleciones en el complejo de genes *mtr*RCDE podrían ser responsables de este mecanismo adicional,[32] aunque podría ser menos activo en meningococos que en gonococos.[36]

Hasta el momento, la resistencia o la sensibilidad reducida a las quinolonas ha avanzado lentamente a pesar del amplio uso de estos agentes en el tratamiento de las infecciones respiratorias y urinarias en la población general. La aparición de cepas con problemas de resistencia debería hacer considerar la necesidad de evaluar las dosis empleadas en quimioprofilaxis, más aun cuando ya existen recomendaciones en contra de su uso en determinadas zonas de algunos países.[34]

Ceftriaxona

En la actualidad no se han comunicado problemas de resistencia a este antibiótico y por tanto parece ser la opción más segura para su uso en quimioprofilaxis.

Espiramicina

Aunque la eficacia de la espiramicina en la quimioprofilaxis está cuestionada por muchos estudios,[37,38] aún está recomendada para la quimioprofilaxis por la Organización Mundial de la Salud.[39] Aunque a la vista de los datos publicados, la resistencia a la espiramicina se mantiene en niveles bajos,[15] y por tanto, desde el punto de vista microbiológico, podría ser una opción adecuada para la quimioprofilaxis. El éxito en la erradicación de *N. meningitidis* en la faringe depende de su concentración en la saliva a valores superiores a la CMI durante períodos de tiempo largos,[38] y esta circunstancia no siempre se puede asegurar.

Otros grupos de antibióticos

Las sulfamidas y las tetraciclinas no se consideran en la actualidad adecuados para la quimioprofilaxis de la enfermedad meningocócica, aunque los bajos niveles de resistencia informados en los últimos años podrían hacer considerar su uso en determinadas circunstancias.[15]

Copyrigth © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2009
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

1. Caugant DA, Tzanakaki G, Kriz P. Lessons from meningococcal carriage studies.FEMS Microbiol Rev 31:52-63, 2007.
2. Claus H, Maiden MC, Wilson DJ, McCarthy ND, Jolley KA, Urwin R et al. Genetic analysis of meningococci carried by children and young adults. J Infect Dis 191:1263-1271, 2005.
3. Rosenstein NE, Perkins BA, Stephens DS, Popovic T, Hughes JM. Meningococcal disease. N Engl J Med 344:1378-88, 2001.
4. Purcell B, Samuelsson S, Hahne SJM, Ehrhard I, Heuberger S, Camaroni I y col. Effectiveness of antibiotics in preventing meningococcal disease after a case: Systematic review. Br J Med 328:1339-43, 2004.
5. Fraser A, Gafter-Gvili A, Paul M, Leibovici L. Antibiotics for preventing meningococcal infections. The Cochrane Database of Systematic Reviews Issue 1. Art. No.: CD004785.pub2. 2005. DOI: 10.1002/14651858.CD004785.pub2.
6. Schwartz B, Al-Tobaiqi A, Al-Ruwais A, Fontaine RE, A'Ashi J, Hightower AW, et al. Comparative efficacy of ceftriaxone and rifampicin in eradicating pharyngeal carriage of group A Neisseria meningitidis. Lancet 1:1239-42, 1988.
7. John CC. Treatment failure with use of a third-generation cephalosporin for penicillin-resistant pneumococcal meningitis: case report and review. Clin Infect Dis 18:188-93, 1994.
8. Deviatkina NP, Demina AA, Orlova EV, Timina VP, Petrova IS. Evaluation of the sanative action of rifampicin on the meningococcal carrier state. Antibiotiki 23:794-7, 1978.
9. Blakebrough IS, Gilles HM. The effect of rifampicin on meningococcal carriage in family contacts in northern Nigeria. J Infect 2:137-43, 1980.
10. Deal WB, Sanders E. Efficacy of rifampin in treatment of meningococcal carriers. N Engl J Med 281:641-5, 1969.
11. Guttler RB, Counts GW, Avent CK, Beaty HN. Effect of rifampin and minocycline on meningococcal carrier rates. J Infect Dis 124:199-205, 1971.
12. Kaiser AB, Hennekens CH, Saslaw MS, Hayes PS, Bennett JV. Seroepidemiology and chemoprophylaxis disease due to sulfonamide-resistant Neisseria meningitidis in a civillian population. J Infect Dis 130:217-24, 1974.
13. Munford RS, Sussuarana de Vasconcelos ZJ, Phillips CJ, Gelli DS, Gorman GW, Risi JB, et al. Eradication of carriage of Neisseria meningitidis in families: a study in Brazil. J Infect Dis 129:644-9, 1974.
14. Simmons G, Jones N, Calder L. Equivalence of ceftriaxone and rifampicin in eliminating nasopharyngeal carriage of serogroup B Neisseria meningitidis. J Antimicrob Chemother 45:909-11, 2000.
15. Block C, Vázquez JA. Antibiotic Resistance in the chemoprophylaxis of meningococcal disease. In: Handbook of meningococcal disease. Infection biology, vaccination, clinical management. Frosch M, Maiden MCJ (eds.) pp. 53-59. Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, Germany, 2006.
16. Simmons G, Jones N, Calder L. Equivalence of ceftriaxone and rifampicin in eliminating nasopharyngeal carriage of serogroup B Neisseria meningitidis. J Antimicrob Chemother 45:909-11, 2000.

La quimioterapia del cáncer pulmonar de células no pequeñas avanzado en ancianos

Chemotherapy of advanced non-small cell lung cancer in elderly patients

Antonio Rossi, Columnista Experto de SIIC
Staff Physician, "S. G. Moscati" Hospital, Avellino, Italia

Abstract

Non-small cell lung cancer (NSCLC) is the leading cause of related cancer mortality worldwide and it may be considered typical of advanced age. Since most patients with NSCLC are at an advanced stage of the disease at diagnosis, chemotherapy is the mainstay of treatment. Elderly patients tolerate chemotherapy poorly compared to their younger counterparts because of their progressive reduction of organ function and age-related comorbidities. This is why these patients are often not considered eligible for aggressive platinum-based chemotherapy, the standard of care for advanced NSCLC. To date, in clinical practice, single-agent chemotherapy with a third-generation drug should be the recommended option for non-selected elderly patients with advanced NSCLC. However, feasibility of platinum-based chemotherapy remains an open issue and has to be proven in prospective randomized trials. High priority should also be given to the evaluation of the role of new molecular targeted therapies. Several novel biologic agents are at various stages of clinical development in advanced NSCLC with some of them reporting improvements in several outcomes. Their potential better tolerability renders them attractive alternatives in the treatment of this subgroup of patients. Moreover, a comprehensive geriatric assessment for individualized treatment choice in NSCLC elderly patients is mandatory.

Key words: NSCLC, elderly patients, chemotherapy, targeted therapies

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

Resumen

El cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) es la principal causa de muerte asociada con el cáncer en el mundo y puede considerarse como característico de la ancianidad. La quimioterapia es el pilar principal del tratamiento, debido a que muchos pacientes se encuentran en un estadio avanzado de la enfermedad al momento del diagnóstico. En comparación con los más jóvenes, los pacientes ancianos toleran mal la quimioterapia a causa de la progresiva reducción de las funciones orgánicas y las enfermedades asociadas con la edad. Esto hace que los pacientes añosos frecuentemente no sean considerados elegibles para una quimioterapia agresiva basada en platino, el cual es el tratamiento estándar del CPCNP avanzado. A la fecha, en la práctica clínica, la quimioterapia con un solo agente, una droga de tercera generación, debe ser la opción recomendada para pacientes mayores no seleccionados con CPCNP avanzado. Sin embargo, la viabilidad de la quimioterapia basada en platino sigue siendo una cuestión no resuelta que debe probarse en estudios aleatorizados. Se debería dar una alta prioridad a la evaluación del papel que ocupan las llamadas terapias dirigidas mediante nuevas moléculas. Varios nuevos agentes biológicos se encuentran en diferentes etapas de investigación clínica en CPCNP avanzado y algunos de ellos han mostrado mejorías en varios parámetros. Su mejor tolerabilidad potencial los convierte en una alternativa atractiva para este subgrupo de pacientes. Incluso resulta obligatoria una evaluación geriátrica completa para la elección de un tratamiento individualizado del CPCNP en ancianos.

Palabras clave: CPCNP, pacientes ancianos, quimioterapia, terapias con blanco molecular

Introducción

El cáncer de pulmón es el cáncer más frecuente y la principal causa de muerte relacionada con el cáncer en el mundo. Se ha estimado en los Estados Unidos, en 2008, alrededor de 215 000 nuevos casos de cáncer de pulmón, con más de 161 000 muertes. El cáncer de pulmón puede considerarse típico de la edad avanzada. Más del 5% de los cánceres de pulmón son diagnosticados después de los 65 años y alrededor del 30% por encima de los 70 años.[1] Claramente, el cáncer de pulmón en pacientes de edad avanzada es un problema cada vez más frecuente que el oncólogo debe enfrentar.

El cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP), que incluye el cáncer escamoso, el adenocarcinoma y el carcinoma de células grandes, representa más del 80% de todos los cánceres de pulmón. Desafortunadamente, pocos CPCNP son pasibles de un tratamiento radical como terapia curativa. La quimioterapia es el pilar principal del manejo, debido a que la mayoría de los pacientes que se presentan con CPCNP tienen al momento del diagnóstico una forma avanzada de la enfermedad.[2]

En la práctica actual, los adultos mayores son generalmente excluidos de la participación en estudios clínicos. Por ello reciben tratamientos no investigados o inadecuados basados en la largamente sostenida creencia, aunque completamente indocumentada, de que los cánceres en los sujetos de edad avanzada son menos agresivos. Estos pacientes con frecuencia presentan características médicas y psicológicas que hacen que la selección de un tratamiento óptimo para ellos sea más desafiante. En consecuencia, corren el riesgo de ser subtratados.[3]

Recepción: 4/5/2008 - Aprobación: 8/12/2008
Primera edición, www.siicsalud.com: 6/3/2009
Enviar correspondencia a: Antonio Rossi, "S.G. Moscati" Hospital, 83100, Avellino, Italia
arossi_it@yahoo.it

Tabla 1. Resultados de los estudios de fase III en cáncer pulmonar de células no pequeñas avanzado en pacientes ancianos.

Autor	Régimen	Edad (años)	Nº pts	TR (%)	TMS (meses)
Ensayo ELVIS, 1999	vinorelbina		76	20	6.5
	vs.	≥ 70			
	mejor tratamiento de sostén		78	NA	4.8
Frasci, 2000	vinorelbina		60	15	4.2
	vs.	≥ 70			
	vinorelbina + gemcitabina		60	22	6.7
Gridelli, 2003	vinorelbina o gemcitabina		233, 233	18, 16	8.3, 6.5
	vs.	≥ 70			
	vinorelbina + gemcitabina		232	21	6.9
Kudoh, 2006	vinorelbina		91	9.9	9.9
	vs.	≥ 70			
	docetaxel		88	22.7	14.3
Biesma, 2007	carboplatino + gemcitabina		182	28	7.7
	vs.	≥ 70			
	carboplatino + paclitaxel			20	6.4

Nº pts = número de pacientes; ELVIS = *Elderly Lung Cancer Vinorelbine Italian Study;* TR = tasa de respuestas; TMS = tiempo medio de supervivencia; NA = no aplicable.

Se han hecho grandes progresos en los últimos años en el tratamiento de ancianos afectados por CPCNP, y esta revisión destacará las evidencias actuales disponibles para el tratamiento con quimioterapia, el papel potencial para el tratamiento dirigido y la perspectiva futura de estos agentes en el manejo de este subgrupo de pacientes.

Los temas a considerar en el tratamiento de los ancianos

En el tratamiento de los pacientes añosos con CPCNP avanzado se deben considerar varios puntos: la edad de corte para definir al paciente anciano, la comorbilidad, la insuficienica orgánica fisiológica y la necesidad de una evaluación integral del anciano (EIA).

Resulta muy difícil establecer una edad máxima para definir qué es un anciano. En las publicaciones epidemiológicas, habitualmente, se consideran los 65 años como el punto de corte para seleccionar la población anciana. Por el contrario, en estudios clínicos con frecuencia se utilizan los 70 años como límite inferior para la selección de pacientes, mientras que los 75 años son menos frecuentes como punto de corte. Obviamente, la comparación indirecta entre estudios que incluyen o no a pacientes de 65 o 70 años puede resultar sesgada. En la práctica clínica se debería tener en cuenta la edad biológica y no la cronológica. Desafortunadamente, a la fecha no hay pruebas de laboratorio adecuadas para definir el envejecimiento, por lo tanto, la edad cronológica es la utilizada como marco de referencia para los estudios clínicos. La edad de corte de 70 años parece ser el límite inferior más adecuado para considerar la senectud, porque la incidencia de cambios relacionados con la edad comienza a incrementarse luego de los 70 años.[4]

Muchos de los pacientes ancianos tienen otras enfermedades concomitantes, las que pueden tener efectos negativos sobre las funciones orgánicas e impactar en el estado funcional de manera independiente de los síntomas relacionados con el cáncer.[5] Se ha informado que entre las personas que se encuentran en el intervalo de los 65-74 años el número medio de enfermedades crónicas es 6 y su prevalencia es cerca del doble que en la población general. Las enfermedades más importantes que coexisten en los pacientes con cáncer de pulmón son las cardiovasculares y las pulmonares, las cuales son frecuentes entre los muy fumadores.[6] Además, las comorbilidades requieren con asiduidad un tratamiento que involucra numerosos fármacos, los que pueden interferir con la quimioterapia o con su perfil de toxicidad. Incluso la disparidad entre la aparente reducción de la agresividad del cáncer en un paciente individual y la alta tasa de mortalidad en el grupo de ancianos puede deberse a que los datos de supervivencia se confundan por los frecuentes problemas especiales en la población añosa (comorbilidad, politratamientos farmacológicos, enfoques del médico o de la familia con respecto al tratamiento del anciano, estrés vitales asociados a la edad). Estos factores pueden aumentar la tasa de mortalidad y contrarrestar cualquier influencia primaria que el envejecimiento pudiera tener para reducir la agresividad del tumor.[7]

Los cambios fisiológicos en la composición corporal de los ancianos se caracterizan por aumento proporcional en el tejido graso, reducción del agua intracelular y masa corporal magra.[8] Además, la disminución fisiológica de las funciones hepática, renal y de la médula ósea tiene un impacto negativo en el grado de toxicidad, en particular la del cisplatino.[9,10] En consecuencia, los ancianos requieren un manejo diferente de la quimioterapia.

Otro tema importante es la definición de persona anciana discapacitada. La discapacidad es una condición en la cual la mayoría de las reservas funcionales han desaparecido. Los pacientes discapacitados son aquellos que dependen de terceros para sus actividades cotidianas debido a sus disfunciones físicas y cognitivas. En general, en estos pacientes con CPCNP avanzado se debería evitar la quimioterapia.

En consecuencia, para individualizar aun más el tratamiento de elección en los pacientes mayores, es importante confeccionar no sólo la historia clínica básica y la estadificación habitual del cáncer sino también la EIA. La EIA incluye la evaluación de las comorbilidades, los aspectos socioeconómicos, el estado nutricional, la polifarmacia, la dependencia funcional, las condiciones cognitivas y emocionales, una estimación de la expectativa de vida y el reconocimiento de las discapacidades. Todos estos aspectos de la salud y del medio ambiente del paciente pueden interferir con el tratamiento. Con la EIA se incorpora información sustancial con respecto a la evaluación funcional de los pacientes mayores con cáncer[11] lo que permite una discriminación importante en el pronóstico, incluso entre pacientes caracterizados por un buen estado general. La EIA puede ser demasiado extensa para una práctica clínica atareada. Por lo tanto se ha desarrollado una serie de instrumentos de detección para seleccionar aquellos pacientes mayores que se podrían beneficiar de una EIA completa. Entre esos intrumentos, la evaluación propuesta por el *Cardiovascular Heart Study,* que permite la clasificación de los pacientes ancianos en tres grupos (apto, prediscapacitado, discapacitado) de acuerdo con cinco ítem (pérdida de peso espontánea, agotamiento informado espontáneamente, debilidad, velocidad al caminar y nivel de actividad física),[12] ha adquirido especial relevancia por presentar buena correlación con la mortalidad y con el riesgo de dependencia funcional. Este sistema ha sido propuesto como un lenguaje estándar para la clasificación de individuos mayores. Otro instrumento simple para el examen es la *Vulnerable Elderly Survey,* que incluye trece preguntas

simples cuyas repuestas son cuantificadas; los pacientes cuyo puntaje total es 4 o más pueden beneficiarse con una EIA completa.[13]

También la autoevaluación de calidad de vida (CV) puede agregar información significativa sobre el pronóstico. Cuando el valor pronóstico del la CV de base, medida de acuerdo con el puntaje de CV global C30 de la *European Organization Research and Treatment of Cancer* (EORTC) fue evaluado en ancianos con diagnóstico de CPCNP, el puntaje de CV fue un factor pronóstico fuerte e independiente para la supervivencia del paciente que recibía tratamiento de primera línea para su CPCNP.[14]

Tabla 2. Resultados de los principales estudios empleando agentes dirigidos como tratamiento de primera línea en CPCNP avanzado en pacientes ancianos.

Autor	Régimen	Edad (años)	Nº pts	TR (%)	TMS (meses)
Scagliotti, 2004	GEM + gefitinib		35	5.70	9.2
	vs.	≥ 70			
	VNR + gefitinib		25	0	12.3
Jackman, 2007	erlotinib	≥ 70	80	10	10.9
Crinò, 2007	VNR		99	5.1	HR
	vs.	≥ 70			
	gefitinib		97	3.1	0.98
Ramalingam, 2008*	CBDCA + PAC + BEVA		111	29	11.3
	vs.	≥ 70			
	CBDCA + PAC		113	27	12.1

*Análisis retrospectivo; Nº pts = número de pacientes; TR = tasa de respuesta; TMS = tiempo medio de supervivencia; GEM = gemcitabina; VNR = vinorelbina, CBDCA = carboplatino; PAC = paclitaxel; BEVA = bevacizumab; HR = tasa de riesgo relativo.

Las consideraciones antes mencionadas deberían hacerse antes de comenzar el tratamiento de un anciano para optimizar las respuestas en términos de resultados y de control de efectos secundarios.

Quimioterapia

En la última década se han llevado a cabo varios ensayos con quimioterapia en CPCNP avanzado en ancianos y han brindado una gran cantidad de información.

Quimioterapia no basada en platino

A la fecha, se han publicado cuatro artículos completos basados en sendos estudios clínicos aleatorizados de fase III que utilizan quimioterapia en CPCNP avanzado en pacientes geriátricos.

El primer estudio clínico que se realizó en adultos añosos con CPCNP fue el *Elderly Lung Cancer Vinorelbine Italian Study* (ELVIS). En este estudio, 161 pacientes sin tratamiento previo de 70 años o mayores fueron distribuidos al azar para recibir vinorelbina (30 mg/m^2 los días uno y ocho, cada tres semanas) o la mejor terapia de sostén.[15] Se encontró una mayor supervivencia y una mejor CV en el grupo tratado con vinorelbina comparado con el grupo control (tiempo medio de supervivencia [TMS]: 27 versus 21 semanas, p = 0.04). Los pacientes en el grupo vinorelbina tenían mejores resultados en muchas de las subescalas de CV. Por lo tanto, en ancianos con CPCNP se debe considerar la quimioterapia paliativa.

A eso debemos agregar que la gemcitabina y los taxanos (paclitaxel y docetaxel) han demostrado poseer actividad y buena tolerabilidad cuando se utilizan como agentes únicos en el tratamiento del CPCNP avanzado.[16]

Con el fin de mejorar los resultados con un único agente quimioterápico, se han investigado algunas asociaciones no basadas en platino; entre ellas, la más estudiada es la combinación de gemcitabina más vinorelbina. Dos estudios clínicos de fase III compararon esta asociación con la monoterapia.[17,18] Un estudio pequeño dividió al azar 120 pacientes y comparó 1 200 mg/m^2 de gemcitabina más 30 mg/m^2 de vinorelbina versus 30 mg/m^2 de vinorelbina; todas las drogas fueron administradas en los días 1 y 8, cada tres semanas. La investigación fue concluida precozmente cuando un análisis interino mostró que la combinación confería una ventaja significativa en la supervivencia cuando se la comparaba con el tratamiento con la monodroga (TMS: 29 versus 18 semanas, p < 0.01) y una mejor tasa de respuesta (TR), 22% versus 15%, respectivamente.[17] Sin embargo, la supervivencia de 18 semanas para la vinorelbina en este estudio es marcadamente inferior a las 28 a 38 semanas de supervivencia informadas en seis grandes estudios aleatorizados que incluían tres estudios realizados en pacientes adultos de edad avanzada.[16] El *Multicenter Italian Lung Cancer in the Elderly Study* (MILES), que incorporó 700 pacientes, es el mayor estudio de fase III que se haya llevado a cabo hasta la fecha en ese grupo de pacientes.[18] Los enfermos fueron distribuidos aleatoriamente para recibir un solo agente quimioterápico: vinorelbina 30 mg/m^2 o gemcitabina 1 200 mg/m^2 versus la combinación de vinorelbina 25 mg/m^2 más gemcitabina 1 000 mg/m^2, todos los tratamientos fueron administrados los días 1 y 8 y repetidos cada tres semanas. El tratamiento combinado no presentó ventajas frente a un agente único en términos de TR (16%, 18% y 21% para vinorelbina, gemcitabina y la asociación, respectivamente), tiempo de evolución (TE: 18, 17, y 19 semanas respectivamente), TMS (8.3, 6.5, y 6.9, respectivamente) o CV. Si bien la toxicidad fue considerada aceptable en todos los grupos, fue mayor cuando se administró la combinación que cuando se utilizaron agentes únicos. De hecho, la terapia combinada produjo mayor grado de trombocitopenia y toxicidad hepática que la vinorelbina como agente único y mayor grado de neutropenia, fatiga, toxicidad cardíaca, constipación y vómitos que la gemcitabina como monoterapia. Sobre la base de estas observaciones, el tratamiento con una sola droga debería ser considerado como una elección razonable y ciertamente como el estándar de comparación en pacientes mayores no seleccionados con CPCNP avanzado.

En un estudio japonés aleatorizado de fase III, que incorporó 182 pacientes, se evaluó cuál podría ser el agente único de elección. En esta investigación, el docetaxel (60 mg/m^2 en el día 1, cada tres semanas) produjo un aumento significativo del tiempo de supervivencia libre de progresión (SLP) (5.5 versus 3.1 meses; p < 0.001), una TR significativamente más alta (22.7% versus 9.9%; p = 0.019), una tasa de supervivencia a un año más favorable (58.6% versus 36.7%) y una mejoría significativa en los síntomas relacionados con la enfermedad en comparación con la vinorelbina (25 mg/m^2 en los días 1 y 8, cada tres semanas).[19] Este estudio no llegó al punto de corte primario, los pacientes tratados con docetaxel tuvieron una mayor supervivencia que los tratados con vinorelbina; sin embargo, la diferencia no fue estadísticamente significativa (14.3 versus 9.9 meses, respectivamente; p = 0.065). La mayor toxicidad informada fue la neutropenia de grado 3-4, 82.9% versus 69.3%, respectivamente (p = 0.031). Esta es la primera investigación prospectiva aleatorizada de fase III en la que un solo agente resulta superior a otro en diversos aspectos, excepto en el punto de corte prima-

rio, en el tratamiento de CPCNP avanzado en ancianos. Algunos inconvenientes influyeron en los resultados: el pequeño tamaño de la muestra para detectar diferencias significativas en la supervivencia (objetivo primario); TMS más alta informada en ambos grupos cuando se compara con los resultados publicados, mayor incidencia de neutropenia en el grupo vinorelbina; mayor índice de pacientes con docetaxel tratados con gefitinib como tratamiento de segunda línea[20] (Tabla 1).

Por eso se necesitan nuevos estudios en fase III, más extensos, para encontrar un agente único de elección para usar en la práctica clínica cotidiana.

Quimioterapia basada en platino

La información con respecto a la tolerabilidad y la eficacia de la quimioterapia basada en platino en ancianos afectados por CPCNP proviene de dos tipos diferentes de publicaciones: análisis retrospectivos en el subgrupo de pacientes ancianos que se encontraban enrolados en estudios clínicos que no tenían una edad máxima limitante y estudios prospectivos diseñados específicamente para ancianos. En términos generales, el análisis de los estudios retrospectivos muestra resultados similares en la terapia basada en platino para los pacientes mayores comparados con los más jóvenes en términos de TR, TMS, con una toxicidad similar y sin efectos adversos sobre la CV.[21] Sin embargo, en estos estudios los pacientes ancianos no excedieron el 20% del total de la población investigada. Por lo tanto, resulta fácil argumentar que cuando un ensayo clínico está diseñado para investigar la eficacia de un tratamiento en pacientes jóvenes, sólo una proporción selecta de pacientes añosos es considerada para su incorporación, y por lo tanto los resultados no necesariamente se pueden extender a la población anciana no seleccionada.[22]

La administración de cisplatino está asociada a una toxicidad significativa y la evaluación del índice de riesgos versus beneficios debe tener una especial rigurosidad en los pacientes ancianos. Los beneficios de la quimioterapia combinada a base de platino deberían demostrarse en estudios clínicos específicamente diseñados para los ancianos. Se lograron resultados interesantes con la combinación de cisplatino más un agente quimioterápico de tercera generación (gemcitabina, vinorelbina, docetaxel), en estudios prospectivos en pacientes mayores.[21]

Varios estudios de fase II recientemente publicados de quimioterapia combinada basados en esquemas modificados de carboplatino (dosis bajas o administración semanal) mostraron un nivel razonable de actividad y también de tolerabilidad.[21]

Un estudio de fase I/II aleatorizado, denominado MILES 02, evaluó el papel de la quimioterapia basada en cisplatino en ancianos con CPCNP avanzado. En esta investigación los pacientes recibieron cisplatino (administrado a dosis atenuadas de 50; 60 o 70 mg/m^2) el día 1, más gemcitabina 1 000 mg/m^2 o vinorelbina 25 mg/m^2, en los días 1 y 8 repetidos cada tres semanas. Se incorporaron 159 pacientes en total: 38 en la fase I y 121 en la fase II. Se administró cisplatino 60 mg/m^2 con gemcitabina y 40 mg/m^2 con vinorelbina. Se informó una toxicidad inaceptable en 10 de los 60 (16.7%) pacientes tratados con cisplatino más gemcitabina y en 11 pacientes de los 61 (18%) que recibieron cisplatino más vinorelbina. La TR fue 43.5% y 36.1%, respectivamente. La mediana de SLP fue de 25.3 y 21.1 semanas, con un TMS de 43.6 y 33.1 semanas, respectivamente. Ambas combinaciones resultaron factibles y activas, y cuando se combinó con gemcitabina la dosis de cisplatino era más elevada, lo que hace a esta combinación la mejor opción a ser comparada con la monoquimioterapia en este tipo de pacientes.[23]

En un ensayo de fase III aleatorizado, fueron enrolados 182 pacientes ancianos para recibir carboplatino el día 1, más gemcitabina 1 250 mg/m^2 los días 1 y 8 o paclitaxel 175 mg/m^2 el día 1, ambos regímenes se repetían cada tres semanas. El punto de corte primario era el cambio entre la línea basal de la CV global comparada con la de la semana 18 de acuerdo con el cuestionario EORTC C30. La TR fue de 28% en el grupo carboplatino más gemcitabina y de 20% en la rama carboplatino más paclitaxel; la mediana de SLP fue de 4.7 y 4.4 meses, el TMS fue 7.7 y 6.4 meses, respectivamente. Los cambios en los puntajes de CV no diferían entre ambos grupos de tratamiento. Los porcentajes de toxicidad de grado 3-4 fueron muy elevados: 75% y 56%, respectivamente.[24] El alto porcentaje de efectos adversos informado confirma la necesidad de investigar los regímenes basados en platino con esquemas y dosis específicamente estudiados para ancianos (Tabla 1).

Terapias dirigidas

Las terapias dirigidas representan un nuevo enfoque en el tratamiento del CPCNP. Existen diferentes fuentes de información sobre los tratamientos con estos nuevos agentes en ancianos.

Se investigó la combinación de gefitinib, una molécula pequeña por vía oral que bloquea el receptor tirosina quinasa del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), con vinorelbina o gemcitabina en 60 ancianos con CPCNP avanzado, sin tratamiento previo. El gefitinib combinado con gemcitabina mostró una baja actividad, pero fue generalmente bien tolerado. En contraste, la toxicidad resultó inaceptable en el grupo tratado con vinorelbina, en el cual 18 de los 25 pacientes (72%) tuvieron neutropenia de grado 3-4 y hubo tres muertes relacionadas con el tratamiento, no se brindó información sobre el TR.[25]

Se realizó un estudio clínico de fase II para estudiar la monoterapia con erlotinib, otra molécula pequeña por vía oral que inhibe la EGFR tirosina quinasa, como terapia de primera línea en 80 pacientes ancianos no seleccionados sin tratamiento previo que se encontraban en el estadio III/IV de la enfermedad.[26] La TR fue 10% y 33 (41%) pacientes experimentaron una estabilización de la enfermedad durante dos meses o más. El TMS fue de 10.9 meses. La toxicidad del erlotinib en esta población se comparó favorablemente con otros estudios realizados en pacientes mayores con CPCNP.

Recientemente, un estudio clínico aleatorizado de fase II, *Iressa in CPCNP versus Vinorelbine Investigation in the Elderly* (INVITE), comparó gefitinib con vinorelbina como tratamientos de primera línea en pacientes ancianos con CPCNP avanzado.[27] Ambos fármacos mostraron una eficacia similar, con un perfil de toxicidad menor y una mejor CV en los pacientes que recibieron gefitinib. Si estos resultados fueran confirmados en otros estudios aleatorizados más extensos las terapias dirigidas podrían ser una alternativa quimioterapéutica para el tratamiento de este subgrupo de pacientes.

Existen muchas dudas sobre la factibilidad de utilizar en ancianos el bevacizumab, un anticuerpo monoclonal que actúa contra el factor vascular de crecimiento endotelial (VEFG). Estas dudas surgen a partir de un análisis no planificado retrospectivo en el que se evaluaron los resultados en pacientes añosos aleatorizados de un estudio clínico fase III en el que se comparó la combinación de bevacizumab y carboplatino más paclitaxel con la misma quimioterapia sola.[28] No se informaron beneficios en la su-

pervivencia de los ancianos cuando se agregó bevacizumab a la quimioterapia. Esto puede ser explicado, en gran parte, por la mayor toxicidad de bevacizumab más quimioterapia en comparación con la informada para la quimioterapia sola en pacientes añosos. De hecho, se observó una toxicidad de grado 3-5 en el 87% de los ancianos a los que se les agregó bevacizumab frente al 61% con quimioterapia sola ($p < 0.001$). La tasa de mortalidad relacionada con el tratamiento fue de 6.3% *versus* 1.8%, respectivamente (Tabla 2). A la fecha no hay disponible información sobre el tratamiento con bevacizumab en ancianos con CPCNP avanzado.

Una pequeña molécula administrada por vía oral, ZD6474, inhibidora del receptor VEGF de la tirosina quinasa, y dos inhibidores multidirigidos de los receptores de la tirosina quinasa, sorafenib y sunitinib, se encuentran entre los mejores candidatos para la evaluación en ancianos por su perfil favorable de toxicidad. Sin embargo, sólo la información prospectiva puede aclarar su papel en el tratamiento del CPCNP avanzado en esta población.

Conclusiones

La información clínica proveniente de poblaciones más jóvenes no puede ser extrapolada automáticamente a la gran mayoría de los ancianos no seleccionados con CPCNP avanzado. Los pacientes añosos tienen un mayor número de enfermedades concomitantes y tienden a tolerar menos la quimioterapia en comparación con los más jóvenes. Debido a esto, son indispensables estudios prospectivos específicamente diseñados que deberían incluir el desarrollo y la validación de nuevas medidas y herramientas para definir edad «biológica» versus «cronológica». Se debería realizar una EIA basal para correlacionarla con el tratamiento adecuado para cada anciano. Esto ayudaría a seleccionar la mejor terapia. A la fecha, el paciente añoso no seleccionado podría beneficiarse con tratamientos con un solo agente y utilizar una droga de tercera generación. La elección de ese único agente debería tomar en cuenta el perfil de toxicidad del fármaco, la farmacocinética, las funciones orgánicas del paciente y las enfermedades concomitantes. Los ancianos en buenas condiciones físicas y con un funcionamiento adecuado de sus órganos podrían beneficiarse con regímenes basados en platino en dosis estándar o reducidas o con esquemas modificados. El uso de la terapia dirigida en el manejo de pacientes con CPCNP comienza a brindar una perspectiva sobre los mismos agentes en el tratamiento de este subgrupo de pacientes. Solamente estudios clínicos prospectivos que incluyan grandes poblaciones, bien diseñados, aleatorizados, específicamente planificados para ancianos podrán definir su papel en esta indicación.

Copyrigth © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2009
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

1. Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer Statistics, 2008. CA Cancer J Clin 58:71-96, 2008.
2. Pfister DG, Johnson DH, Azzoli CG, et al. American Society of Clinical Oncology treatment of unresectable non-small-cell lung cancer guideline: update 2003. J Clin Oncol 22:330-353, 2004.
3. Fentiman IS, Tirelli V, Monfardini S, et al. Cancer in the elderly: why so badly treated? Lancet 28:1020-1022, 1990.
4. Balducci L. Geriatric oncology: challenges for the new century. Eur J Cancer 36:1741-1754, 2000.
5. Yancik R, Ganz PA, Varricchio CG, Conley B. Perspectives on comorbidity and cancer in older patients: approaches to expand the knowledge base. J Clin Oncol 19:1147-1151, 2001.
6. Janssen-Heijnen MLG, Schipper RM, Razenberg PPA, Crommelin MA, Coeberg JW. Prevalence of comorbidity in lung cancer patients and its relationship with treatment: a population-based study. Lung Cancer 21, 105-113, 1998.
7. Ershler WB, Long DL. Aging and cancer: issues of basic and clinical science. J Natl Cancer Inst 89:1489-1497, 1997.
8. Turner N, Scarpace PJ, Lowental DT. Geriatric pharmacology: basic and clinical considerations. Ann Rev Pharmacol Toxicol 32:271-302, 1992.
9. Mayersohn M. Pharmacokinetics in the elderly. Environ Health Perspect 102(Suppl.11):119-124, 1994.
10. Litchman SM, Villani G. Chemotherapy in the elderly: pharmacologic considerations. Cancer Control 7:548-556, 2000.
11. Repetto L, Fratino L, Audisio RA, et al. Comprehensive geriatric assessment adds information to Eastern Cooperative Oncology Group performance status in elderly cancer patients: An Italian Group for Geriatric Oncology Study. J Clin Oncol 20:494-502, 2002.
12. Fried LP, Tangen CM, Walston J, et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 56:M146-M156, 2001.
13. Saliba D, Elliott M, Rubenstein LZ, et al. The Vulnerable Elders Survey: a tool for identifying vulnerable older people in the community. J Am Geriatr Soc 49:1691-1699, 2001.
14. Maione P, Perrone F, Gallo C, et al. Pretreatment quality of life and functional status assessment significantly predict survival of elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer receiving chemotherapy: a prognostic analysis of the Multicenter Italian Lung cancer in the Elderly Study. J Clin Oncol 23:6865-6872, 2005.
15. Elderly Lung Cancer Vinorelbine Italian Study Group. Effects of vinorelbine on quality of life and survival of elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer. J Natl Cancer Inst 91:66-72, 1999.
16. Rossi A, Maione P, Colantuoni G, et al. The role of chemotherapy in the treatment of advanced non-small cell lung cancer elderly patients. Cancer Ther 5:77-78, 2007.
17. Frasci G, Lorusso V, Panza N, et al. Gemcitabine plus vinorelbine versus vinorelbine alone in elderly patients with advanced non-small cell lung cancer. J Clin Oncol 18:2529-2536, 2000.
18. Gridelli C, Perrone F, Gallo C, et al. Chemotherapy for elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: the Multicenter Italian Lung Cancer in the Elderly Study (MILES) Phase III randomized trial. J Natl Cancer Inst 95:362-372, 2003.
19. Kudoh S, Takeda K, Nakagawa K, et al. Phase III study of docetaxel compared with vinorelbine in elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: results of the West Japan Thoracic Oncology Group trial (WJOG 9904). J Clin Oncol 24:3657-3663, 2006.
20. Gridelli C, Maione P, Rossi A. Single-agent chemotherapy for the treatment of elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: What is the best drug? J Clin Oncol 25:1444-1445, 2007.
21. Rossi A, Maione P, Gridelli C. Safety profile of platinum-based chemotherapy in the treatment of advanced non-small cell lung cancer in elderly patients. Expert Opin Drug Saf 4:1051-1067, 2005.
22. Perrone F, Gallo C, Gridelli C. Cisplatin-based therapy for elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: Implications of Eastern Cooperative Oncology Group 5592, a randomized trial. J Natl Cancer Inst 94:1029-1030, 2002.
23. Gridelli C, Maione P, Illiano A, et al. Cisplatin plus gemcitabine or vinorelbine for elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: the MILES-2p studies. J Clin Oncol 25:4663-4669, 2007.
24. Biesma B, Wymenga MN, Vincent AD, et al. A randomized phase III study of carboplatin-gemcitabine (CG) versus carboplatin-paclitaxel (CP) in elderly patients (pts) with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) with emphasis on geriatric assessment and quality of life (QoL): The NVALT-3 study. J Thor Oncol 2(Suppl.4):S667-S668 (abstr P2-239), 2007.
25. Scagliotti G, Rossi A, Novello S, et al. Gefitinib (ZD1839) combined with gemci-tabine or vinorelbine as single-agent in elderly patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). J Clin Oncol 22(14S):636s (abstr 7081), 2004.
26. Jackman D, Yeap YB, Lindeman IN, et al, Phase II clinical trial of chemotherapy naïve patients = 70 years of age treated with erlotinib for advanced non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol 25:760-766, 2007.
27. Crinò L, Zatloukal P, Reck M, et al. Gefitinib (IRESSA) verus viorelbine in chemo-naive elderly patients with advanced non small cell lung cancer (INVITE): a randomized phase II study. J Thor Oncol 2:S341 (abstr. B3-04), 2007.
28. Ramalingam SS, Dahlberg SE, Langer CJ, et al. Outcomes for elderly, advanced-stage non small-cell lung cancer patients treated with bevacizumab in combination with carboplatin and paclitaxel: analysis of Eastern Cooperative Oncology Group Trial 4599. J Clin Oncol 26:60-65, 2008.

Evaluación de los trastornos del sueño en la enfermedad de Parkinson

Sleep disorders in patients with Parkinson's disease

Pablo Martínez Martín, Columnista Experto de SIIC
Investigador Titular de los Organismos Públicos de Investigación. Neurología, Epidemiología Aplicada. Centro Nacional de Epidemiología, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España

Carmen Rodríguez Blázquez, Licenciada en Psicología, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España

Abstract

Currently, there are two specific questionnaires for the assessment of sleep disorders in patients with Parkinson's disease: the Parkinson's Disease Sleep Scale (PDSS) and the Scales for Outcomes in Parkinson's Disease-Sleep (SCOPA-Sleep). Both scales have, as a whole, satisfactory psychometric properties; they are easy to apply and to be interpreted. Due to their structure and content, they can be considered complementary since the PDSS mainly informs about the quality of nocturnal sleep and the potential disturbing causes, while the SCOPA-Sleep assesses nocturnal sleep and daytime sleepiness, but it does not explore the symptoms that may influence the quality of the nocturnal sleep. Another two specific instruments for Parkinson's disease, the Non-Motor Symptoms Questionnaire and Scale, were developed to identify and to quantify (respectively) this kind of manifestations. Both contain specific domains for sleep dysfunctions that, although less extensive and detailed than the PDSS and the SCOPA-Sleep, allow them to be assessed simultaneously (and therefore relationships to be established) *with a variety of relevant disorders. Due to the complexity of the manifestations of Parkinson's disease, patient evaluation is necessarily complex and should be aided with the use of relevant and valid instruments.*

Key words: sleep disorders, Parkinson's disease, rating scales, psychometric attributes

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

Resumen

En la actualidad existen dos cuestionarios específicos para evaluar los trastornos del sueño de los pacientes con enfermedad de Parkinson: la Escala de Sueño para Enfermedad de Parkinson *(Parkinson's Disease Sleep Scale* [PDSS]) y la SCOPA-Sueño *(Scales for Outcomes in Parkinson's Disease-Sleep).* Estas dos escalas tienen, en conjunto, propiedades psicométricas satisfactorias y son de fácil aplicación e interpretación. Debido a su estructura y contenido pueden considerarse complementarias, dado que la PDSS informa más sobre la calidad del sueño nocturno y las causas de su alteración y la SCOPA-Sueño evalúa sueño nocturno y somnolencia diurna, pero no explora los síntomas que influyen en la calidad del sueño nocturno. Otros dos instrumentos específicos para la enfermedad de Parkinson, el Cuestionario y la Escala de Síntomas no Motores, se desarrollaron para identificar y cuantificar (respectivamente) dichas manifestaciones. Ambos contienen dominios específicos para trastornos del sueño que, aunque menos extensos y detallados que la PDSS y la SCOPA-Sueño, permiten cuantificarlos simultáneamente (y por tanto, establecer relaciones) con una variedad de alteraciones de enorme interés. Debido a la complejidad de las manifestaciones de la enfermedad de Parkinson, la evaluación del paciente es necesariamente compleja y ha de facilitarse mediante la disponibilidad de instrumentos útiles y válidos.

Palabras clave: trastornos del sueño, enfermedad de Parkinson, escalas, atributos psicométricos

Introducción

La enfermedad de Parkinson (EP) se caracteriza por trastornos motores (temblor, rigidez, bradicinesia, alteración de la marcha), así como por una amplia variedad de síntomas no motores, entre los que destacan, por su prevalencia e impacto, los trastornos del sueño. En diversos estudios se ha comprobado que 60%-98% de los pacientes con EP presentan alteraciones del sueño, como hipersomnia diurna, insomnio, síndrome de piernas inquietas, sueños vívidos o intensos o sueño agitado *(acting out during dream)*.[1-5]

Como sustrato fisiopatogénico de las alteraciones del sueño en la EP, se ha propuesto el déficit de dopamina y la afección estructural y funcional de algunos núcleos del tronco cerebral y sus vías de conexión hasta la corteza cerebral a través del hipotálamo y el tálamo.[6,7] Además, factores tales como la existencia de alteraciones del estado de ánimo o la medicación antiparkinsoniana pueden contribuir considerablemente a la aparición de dichas alteraciones.[8-14]

Los trastornos del sueño deterioran la calidad de vida de los pacientes con EP.[15-18] Algunas modalidades, como el trastorno de conducta en fase REM, pueden acontecer en la fase presintomática (premotora).[19] Sin embargo, y a pesar de su importancia, con frecuencia estas manifestaciones no son diagnosticadas ni tratadas adecuadamente en la práctica clínica.[20] Una de las razones que pueden haber contribuido a esta situación ha sido la falta de instrumentos específicos, de fácil aplicación e interpretación, válidos y estandarizados para evaluar las alteraciones del sueño en la EP. Se han utilizado una variedad de métodos objetivos, sofisticados y complejos en mayor o menor medida (como la polisomnografía, prueba de latencia múltiple del sueño, actigrafía) y métodos subjetivos (escalas no específicas, como la *Epworth Sleepiness Scale* [ESS] o el *Pittsburgh Sleep Quality Index* [PSQI]), pero recientemente se han diseñado y validado dos cuestionarios específicos: la Escala

Recepción: 15/11/2008 - Aprobación: 11/5/2009
Primera edición, www.siicsalud.com: 20/5/2009
Enviar correspondencia a: Pablo Martínez Martín, Instituto de Salud Carlos III, Centro Nacional de Epidemiología, 28029, Madrid, España
pmartinez@isciii.es

de Sueño para EP (*Parkinson's Disease Sleep Scale* [PDSS])[21] y la SCOPA-Sueño *(Scales for Outcomes in Parkinson's Disease-Sleep* [SCOPA-Sleep]).[22] Además, han aparecido otros dos instrumentos diseñados para identificación y evaluación, respectivamente, de los síntomas no motores de la EP, el Cuestionario de Síntomas no Motores (Non-Motor Symptoms Questionnaire [NMSQuest])[23] y la Escala de Síntomas no Motores *(Non-Motor Symptoms Scale* [NMSS]),[24] que incluyen dominios referidos al trastorno del sueño.

En este artículo se describen brevemente las principales alteraciones del sueño en la EP y se exponen los resultados de los estudios de validación sobre la PDSS y la SCOPA-Sueño, así como sobre los correspondientes contenidos del NMSQuest y la NMSS.

Alteraciones en la enfermedad de Parkinson

Los principales trastornos del sueño en la EP son insomnio, hipersomnia diurna y «ataques de sueño», trastorno de conducta en fase REM y síndrome de piernas inquietas.[25,26] La apnea del sueño, el sonambulismo y otros fenómenos hípnicos anormales pueden también estar presentes en pacientes con EP.

El insomnio es el trastorno de sueño más frecuente en la EP, ya que puede afectar hasta el 60% de los pacientes. Sus expresiones más habituales son la fragmentación del sueño, con despertares frecuentes, y la dificultad para quedarse dormido. Alteraciones como la nocturia y la incontinencia nocturna, el síndrome de piernas inquietas, el dolor, los calambres o la distonía nocturna y la falta de movilidad durante el sueño son causas del insomnio en este contexto.[27] La frecuencia y gravedad del insomnio aumenta según avanza la enfermedad y con el tratamiento dopaminérgico.[17]

La hipersomnia diurna aparece en alrededor del 30%-45% de los pacientes con EP (con un rango que oscila entre el 15% y el 75%, según los estudios).[12,27-29] Entre sus causas se ha sugerido la degeneración de las áreas cerebrales responsables del sueño y la vigilia, el trastorno del sueño nocturno y el efecto de la medicación antiparkinsoniana,[30] aunque el origen de una hipersomnia puede ser muy variado (depresión, cambios en el ciclo vigilia-sueño, comorbilidad, insomnio nocturno). Es más frecuente en los estadios más avanzados de la enfermedad,[12] aunque puede estar presente desde las primeras fases. El impacto causado por este trastorno sobre la capacidad funcional y calidad de vida del paciente es notable pues puede conllevar problemas de atención y memoria y predisposición a accidentes. En algunos casos se presentan «ataques de sueño» o episodios de sueño de comienzo repentino e incontrolable que se relacionan con las distintas clases de tratamiento dopaminérgico, fundamentalmente con los agonistas.[28,31]

El trastorno de conducta en sueño REM es una parasomnia que se caracteriza por la presencia de actividad motora intensa y ausencia de la habitual atonía muscular asociada a la fase REM. De este modo, los sueños vívidos se acompañan de movimientos bruscos de brazos y piernas y vocalizaciones, pudiendo sufrir golpes la persona que comparte el lecho del paciente, quien también puede resultar lesionado por golpearse contra un mueble, la pared o el suelo. Se estima que hasta una tercera parte de los sujetos con EP pueden padecer este trastorno en algún momento,[7] que puede asociarse con alucinaciones[32,33] y estar presente antes de la fase motora de la EP hasta en 40% de los casos.[19] También puede estar presente en los pródromos de otras enfermedades neurodegenerativas, por lo que el diagnóstico de esta alteración del sueño en tal fase no se puede adscribir a una enfermedad determinada.

El síndrome de piernas inquietas es un trastorno cuya etiopatogenia se relaciona con disfunción dopaminérgica y que afecta a alrededor del 15% de los pacientes con EP,[34] y puede asociarse al síndrome de movimientos periódicos de las piernas durante el sueño[35] así como al trastorno de conducta en sueño REM y a la apnea del sueño.[25,35] Los síndromes de piernas inquietas y movimientos periódicos de las piernas contribuyen al insomnio (que suele ser la principal queja de las personas con «piernas inquietas») en pacientes con EP, dificultando el inicio y mantenimiento del sueño. Se ha sugerido que la intensidad del trastorno en la EP es menor que en pacientes con síndrome de piernas inquietas idiopático.[36]

Es evidente que por su frecuencia y consecuencias estas alteraciones deben ser adecuadamente diagnosticadas y evaluadas. Dada su variedad, es conveniente disponer de instrumentos que permitan detectar la existencia de mala calidad del sueño nocturno y la hipersomnia diurna, explorando simultáneamente las múltiples causas que pueden provocarlas.

Escalas de evaluación de los trastornos

Para medir los conceptos abstractos que no son observables y carecen de unidad, los denominados «constructos» (inteligencia, dolor, etc.), aplicamos escalas y cuestionarios que permiten asignar números a situaciones o eventos según ciertas normas.[37,38] Estos instrumentos de medida son diseñados y validados siguiendo los principios y la metodología de las teorías psicométricas (teoría clásica de la prueba, teoría de respuesta al ítem) o clinimétricas. Cada una de estas propuestas tiene ventajas e inconvenientes, fortalezas y debilidades que impregnan las medidas derivadas de su aplicación.[39-42]

Las escalas que se revisan a continuación han sido construidas y analizadas según la teoría clásica de la prueba. Sumando las puntuaciones ordinales de los ítem (que no son «números reales») se producen puntuaciones totales que pretenden representar cuantitativamente (medir) el constructo al que se refieren. Este hecho y otras asunciones problemáticas de dicha teoría ponen en tela de juicio la idoneidad de tales instrumentos.[39-43] Por tanto, están justificados los esfuerzos adicionales para mejorar la situación actual en este terreno, investigando sobre nuevas propuestas y métodos. Mientras tanto, es recomendable la adscripción

Tabla 1. Ejemplos de valores estándar para diferentes atributos psicométricos.

Atributo	Valor estándar
Aceptabildad	Datos computables > 90% Efectos suelo y techo: 1% - 15% Asimetría: -1 a +1
Consistencia interna	Alfa de Cronbach = 0.90 a 0.95 (> 0.70 para grupos) Correlación inter-ítem < 0.75 Correlación ítem-total ≥ 0.40 ≥ 0.20 en desarrollo)
Reproducibilidad (interjueces; *test-retest)*	Puntuaciones en variable ordinal: kappa > 0.60 Puntuaciones en variable continua: ICC >0.90 (> 0.70 para grupos)
Precisión	Error estándar de la medida (< 1/3 - 1/2 del SD)
Validez	Convergente – coeficiente de correlación alto (r > 0.60) Discriminante – coeficiente de correlación bajo(r < 0.20) Grupos conocidos – diferencia significativa entre grupos *(p* < 0.05)
Sensibilidad al cambio	Error estándar de la medida (> 1.96 * Error estándar de medida) Tamaño del efecto (> 0.80)

a los postulados metodológicos más sólidos, la comparación frente a estándares (Tabla 1) y un espíritu crítico al juzgar resultados obtenidos mediante estas medidas.

Escala de sueño para la EP

Se trata de la primera escala específica para la evaluación de los trastornos del sueño en la EP.[21] Consta de 15 ítem: el primero se refiere a la calidad global del sueño nocturno, los ítem 2 a 14 recogen la presencia de distintas alteraciones relacionadas con la perturbación del sueño nocturno, y el ítem 15 evalúa la somnolencia diurna. Cada ítem se puntúa según la localización de la marca realizada por el paciente en el espacio de una escala visual analógica de 10 centímetros de longitud, en la que 0 representa la máxima alteración (en frecuencia o calidad) y 10 la ausencia de trastorno. La puntuación máxima total es 150. Cuenta con versiones en varios idiomas, como español,[44] tailandés,[45] japonés[46] y chino.[47]

Los atributos psicométricos de la PDSS en los estudios de validación han resultado satisfactorios. Los datos computables superan el 95% y no aparece efecto suelo y techo en ninguno de los estudios que la han analizado.[21,44,48,49] En relación con la consistencia interna, el coeficiente alfa de Cronbach ha variado entre 0.77,[44] y 0.88.[47] La correlación ítem-total ha resultado variable para los distintos ítem y de unos estudios a otros.[44,47,48] En el análisis factorial se identificaron de 1 a 5 factores, también dependiendo del estudio considerado.[44,48,49]

La reproducibilidad, evaluada con el coeficiente de correlación intraclase, ha sido satisfactoria, tanto para la puntuación total (0.94) como para la mayoría de los ítem (intervalo: 0.61-0.99).[21,44]

Los coeficientes de correlación de la PDSS con otras escalas de sueño, como la SCOPA-Sueño (subescala sueño nocturno)[48] y la PSQI,[47] fueron superiores a 0.60. Se han comunicado correlaciones estadísticamente significativas entre los ítem correspondientes de la PDSS y de la dimensión «sueño» del NMSQuest.[50] El ítem 15 de la PDSS (somnolencia diurna) correlacionó significativamente con la subescala de somnolencia diurna de la SCOPA-Sueño (SD)[48,51] y con la ESS.[44,47] La puntuación de la PDSS se asoció con la de medidas del estado afectivo, como la Hamilton Depression Rating Scale (HDRS),[44,49] Hamilton Anxiety Scale (HAMA),[47] Geriatric Depresión Scale (GDS)[47] y Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) (coeficientes de correlación: 0.40 a 0.60).[48] Las correlaciones de la PDSS con medidas de gravedad de la EP (clasificación de Hoehn y Yahr), afección motora (Unified Parkinson's Disease Rating Scale [UPDRS] y SCOPA-Motor), calidad de vida relacionada con la salud (Parkinson's Disease Questionnaire-39 items [PDQ-39], EQ-5D, SCOPA-Psicosocial) y otras variables de la EP (duración, tipo de tratamiento), fueron mucho menores o no significativas.[44,47-49]

La PDSS ha mostrado adecuada capacidad para distinguir entre sujetos con EP y controles (validez discriminativa)[21,44] y entre los pacientes agrupados por gravedad de la EP (clasificación de Hoehn y Yahr),[46,48] duración de la enfermedad[48] y percepción de la calidad de sueño nocturno.[48] En los análisis de regresión, el estado de ánimo,[46,48] las complicaciones motoras y la duración de la enfermedad[46] resultaron predictores de la puntuación de la PDSS.

Se ha determinado mediante análisis ROC un punto de corte 82/83 (excluyendo el ítem 15) para distinguir entre pacientes con EP que duermen bien o mal,[48] utilizando como criterio el ítem de evaluación global del sueño nocturno de la SCOPA-Sueño.[22]

Por último, la PDSS ha mostrado adecuada precisión[44,48] y sensibilidad al cambio tras una intervención terapéutica (estimulación subtalámica bilateral).[52]

En resumen, la PDSS es una medida aceptable, fiable, válida, precisa y sensible al cambio, adecuada principalmente para la evaluación de trastornos de sueño nocturno en pacientes con EP. Su utilidad es menor para valorar la somnolencia diurna, debido a que ésta es estimada por un único ítem.

SCOPA-Sueño

La SCOPA-Sueño[22] consta de dos subescalas: Sueño nocturno (SN), con 5 ítem, y Somnolencia diurna (SD), con 6. Los ítem de ambas subescalas se puntúan de 0 (no en absoluto/nunca) a 3 (mucho/con mucha frecuencia). Además, se incluye una pregunta sobre valoración global del sueño nocturno, que tiene 7 opciones de respuesta: de 1 (muy bien) a 7 (muy mal). El marco temporal se refiere al mes pasado. La escala cuenta con versiones en inglés[22] y español,[51] además de la original en holandés.[53]

Los parámetros de aceptabilidad han resultado, en general, satisfactorios para ambas subescalas de la SCOPA-Sueño: escasa proporción de datos perdidos (< 10%)[22,48,51] y ausencia de efectos suelo o techo para las puntuaciones totales,[48] aunque con leve efecto techo en la subescala SN.[51] En cuanto a la consistencia interna, el coeficiente alfa de Cronbach fue satisfactorio en todos los estudios, con un intervalo de 0.83[48] a 0.88,[22] para la subescala SN, y de 0.75[51] a 0.91[22] para la subescala SD. En conjunto, la correlación ítem-total ha sido también satisfactoria en todos los estudios que la han explorado.[22,48,51] El análisis factorial identificó un factor para cada subescala, que explica aproximadamente el 60% de la varianza,[22,48] aunque un estudio identificó dos factores para la subescala SD, cada uno compuesto por tres ítem, diferenciados por las circunstancias en que sobreviene la somnolencia (inactividad o actividad).[51]

El análisis de fiabilidad prueba-reprueba arrojó valores adecuados para las puntuaciones totales de las subescalas (coeficiente de correlación intraclase: SN = 0.94; SD = 0.89), para los ítem (coeficiente kappa ponderado, intervalos: SN = 0.82-0.90; SD = 0.49-0.82), así como para el ítem de evaluación global del sueño nocturno (kappa ponderado 0.91).[22]

En cuanto a la validez convergente, la correlación de la subescala SN con la PSQI fue alta (0.83),[22] mientras que con la PDSS fue de moderada a alta (0.60-0.70).[48,51] El ítem para evaluación global del sueño nocturno mostró una estrecha correlación con la PSQI, la PDSS y con la subescala SN (intervalo: 0.78-0.85).[22,48] En cuanto a la subescala SD, ésta correlacionó fuertemente con la ESS (0.81) y moderadamente con el ítem 15 de la PDSS (intervalo: -0.52 a -0.65).[48,51] La correlación de las subescalas de la SCOPA-Sueño entre sí y con otros instrumentos de medida y otras variables relacionadas con la EP fue de baja a moderada.[48,51]

Se ha observado una tendencia a obtener puntuaciones más altas en las subescalas de la SCOPA-Sueño en función de la gravedad (estadios Hoehn y Yahr) y la duración de la EP.[22,48,51] La escala distingue adecuadamente entre pacientes y controles.[14,22] Las variables estado de ánimo (sobre todo, depresión)[48] y, en menor medida, sexo femenino, presencia de complicaciones motoras y tratamiento con levodopa[14] se identificaron como predictoras de la puntuación de la subescala SN (30% de la varianza). Para la subescala SD, se identificaron como variables predictoras la edad, la edad de inicio de la EP, la gravedad y la presencia de discinesias, complicaciones motoras y alteraciones autonómicas (explican solamente, sin embargo, el 24% de la varianza).[14]

Tabla 2. Instrumentos específicos para enfermedad de Parkinson que evalúan trastornos del sueño.

Denominación	Nombre original	Referencias bibliográficas	Nº de ítem	Puntuación de cada ítem	Puntuación total
Escala de Sueño para la EP	*Parkinson's Disease Sleep Scale*	21, 44, 48	15	0 - 10	0 - 150
SCOPA-Sueño	*SCOPA-Sleep* *Non-Motor Symptoms*	22, 48, 51	5 - SN 6 - SD	0 - 3 0 - 3	0 - 15 0 - 18
Escala de Síntomas no Motores	*Scale* *Non-Motor Symptoms*	24	3 (/30)	0 - 12	0 - 36 (/360)
Para exploración *(screening)*					
Cuestionario de Síntomas no Motores		23, 50	5 (/30)	Sí / No	-

SCOPA: *Scales for Outcomes in Parkinson's Disease*.
SN: Subescala sueño nocturno. SD: Subescala somnolencia diurna.

Utilizando la pregunta de evaluación global del sueño para distinguir entre pacientes que duermen bien (puntuaciones 1-4) de aquellos que duermen mal (puntuaciones 5-7), se estableció un punto de corte de 6/7 para la subescala SN, mediante análisis ROC.[22,48] Para la subescala SD se estableció un punto de corte 4/5 para somnolencia excesiva, utilizando como criterio la puntuación de la ESS.[22]

En relación con la precisión, analizada mediante cálculo del error estándar de la media, se encontró aceptable para ambas subescalas.[48,51] Sin embargo, no se tienen datos sobre sensibilidad al cambio.

En conclusión, la SCOPA-Sueño es una escala aceptable, fiable, válida y precisa para la evaluación tanto de las alteraciones de sueño nocturno como de la hipersomnia diurna en la EP, aunque es necesario completar el conocimiento de sus atributos (por ejemplo, sensibilidad al cambio) y su comportamiento en otros entornos socioculturales.

Escala y cuestionario de síntomas no motores

El NMSQuest[5] es un instrumento de cribado de síntomas autoadministrado. Consta de 30 ítem con formato binario de respuesta («Sí», «No») de los que 5 son relativos a trastornos del sueño.

La NMSS[24] es un instrumento de 30 ítem agrupados en 9 dominios: cardiovascular (2 ítem), sueño/fatiga (4 ítem, de los que 3 son específicos de las alteraciones del sueño), estado de ánimo/cognición (6), problemas de percepción/alucinaciones (3), atención/memoria (3), gastrointestinal (3), urinario (3), sexual (2) y miscelánea (4 ítem). Los ítem se puntúan en función de su gravedad (de 0 a 3) y de su frecuencia (de 1 a 4), con una puntuación total máxima de 360. La escala se administra en forma de entrevista por parte de profesionales de la salud.

Ambos instrumentos han sido parcialmente validados, aunque el NMSQuest cuenta además de una validación independiente de los ítem referidos al sueño.[50] En este estudio, dichos ítem mostraron una correlación significativa con la PDSS, con un diario estandarizado de sueño y con la medición de la actividad nocturna por actigrafía. Los ítem discriminaron entre pacientes con alteraciones del sueño y sin ellas, y entre pacientes agrupados según las puntuaciones obtenidas en los ítem de similar contenido de la PDSS.

Conclusión

En los últimos años han aparecido dos medidas específicas para valoración de las alteraciones del sueño que se asocian a la EP: PDSS y SCOPA-Sueño. Ambos cuestionarios son relativamente breves y de fácil cumplimentación por los pacientes y poseen una calidad métrica de suficiente nivel como para ser utilizados tanto en la práctica clínica como en estudios de investigación aplicada. Debido a su diseño, estructura y contenido, estos instrumentos pueden ser realmente complementarios. La PDSS permite obtener, aparte de una puntuación total, un perfil indicativo de la situación de las diversas causas que pueden impedir un sueño nocturno normal, pero es poco informativa acerca de la hipersomnia diurna. Por otra parte, la SCOPA-Sueño evalúa de forma equilibrada la calidad del sueño nocturno y la somnolencia diurna, pero no aporta información sobre las causas que pueden estar influyendo en el trastorno del sueño.

El Cuestionario y la Escala de Síntomas no Motores permiten una exploración del sueño menos detallada, pero acompañada de información relevante sobre otras dimensiones que también son de enorme importancia para el bienestar del paciente.

Es evidente que la EP es muy compleja en sus manifestaciones, un hecho que acarrea complejidad en su evaluación y justifica continuos esfuerzos para hacerla cada vez más útil y fiable.

Copyrigth © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2009
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

1. Lees AJ, Blackburn NA, Campbell VL. The nighttime problems of Parkinson's disease. Clin Neuropharmacol 11:512-519, 1988.
2. Tandberg E, Larsen JP, Karlsen K. Excessive daytime sleepiness and sleep benefit in Parkinson's disease: a community-based study. Mov Disord 14:922-927, 1999.
3. Karlsen K, Larsen JP, Tandberg E, Jogersen K. Fatigue in patients with Parkinson's disease. Mov Disord 14:237-241, 1999.
4. Ferreira JJ, Desboeuf K, Galitzky M, Thalamas C, Brefel-Courbon C, Fabre N et al. Sleep disruption, daytime somnolence and 'sleep attacks' in Parkinson's disease: a clinical survey in PD patients and age-matched healthy volunteers. Eur J Neurol 13:209-214, 2006.
5. Martínez Martín P, Schapira AH, Stocchi F, Sethi K, Odin P, Macphee G et al. Prevalence of nonmotor symptoms in Parkinson's disease in an international setting; Study using nonmotor symptoms questionnaire in 545 patients. Mov Disord 22:1623-1629, 2007.
6. Saper CB, Scammell TE, Lu J. Hypothalamic regulation of sleep and circadian rhythms. Nature 437:1257-1263, 2005.
7. Alves G, Forsaa EB, Pedersen KF, Dreetz GM, Larsen JP. Epidemiology of Parkinson's disease. J Neurol 255(Suppl.5):18-32, 2008.
8. Happe S, Schrodl B, Faltl M, Muller C, Auff E, Zeitlhofer J. Sleep disorders and depression in patients with Parkinson's disease. Acta Neurol Scand 104:275-280, 2001.
9. Happe S, Berger K. The association of dopamine agonists with daytime sleepiness, sleep problems and quality of life in patients with Parkinson's disease—a prospective study. J Neurol 248:1062-1067, 2001.

Eficacia de la educación sobre el estilo de vida en la prevención de la diabetes tipo 2

Efficacy of lifestyle education in preventing type 2 diabetes: an updated version

Kazue Yamaoka, Columnista Experto de SIIC
Chair of Health Technology Assessment Section, National Institute of Public Health, Saitama, Japón

Toshiro Tango, Department of Technology Assessment and Biostatistics, National Institute of Public Health, Saitama, Japón

Abstract

A sedentary lifestyle accompanied by dietary issues is a central theme in the development of diabetes, and an amelioration of related factors is a central theme in its prevention. We have evaluated the efficacy of lifestyle education for preventing type 2 diabetes in individuals at high risk by meta-analysis of randomized controlled trials that assessed efficacy according to incidence and a reduced level of plasma glucose 2 hours after a 75 g oral glucose load (2hPG)*. This article is an update of our former research (Yamaoka & Tango, Diabetes Care 28:2780-6, 2005). The study question was whether a lifestyle education program compared with conventional education improved the overall glucose level or incidence of diabetes in individuals at high risk for type 2 diabetes. Overall estimates were calculated using a random-effects model. Those estimates were confirmed by several models and the possibility of selection bias was examined using a funnel plot. To conclude, lifestyle education was effective in reducing the mean value of 2hPG and the incidence of type 2 diabetes in high-risk individuals, and may be a useful tool in preventing diabetes.*

Key words: lifestyle education, impaired glucose tolerance, clinical trials, meta-analysis, type 2 diabetes

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

Resumen

Un estilo de vida sedentario acompañado por problemas dietarios es un tema central en la aparición de la diabetes y el mejoramiento de los factores relacionados es un tema fundamental en su prevención. Nosotros evaluamos la eficacia de la educación sobre el estilo de vida en la prevención de la diabetes tipo 2 en individuos con alto riesgo mediante un metanálisis de ensayos controlados aleatorizados que examinaron la eficacia según la incidencia y una glucemia reducida 2 horas después de una carga oral de 75 g de glucosa. Este artículo es una actualización de nuestra investigación anterior (Yamaoka K, Tango T. Diabetes Care 28:2780-6, 2005). La pregunta del estudio fue si un programa de educación sobre el estilo de vida, comparado con la educación convencional, mejoraba los valores generales de glucemia o la incidencia de diabetes en personas con alto riesgo de diabetes tipo 2. Las estimaciones globales se calcularon mediante un modelo de efectos aleatorios. Esas estimaciones fueron confirmadas con varios modelos y se examinó la posibilidad de sesgo de selección con un gráfico en embudo. Como conclusión, la educación sobre el estilo de vida fue eficaz para el valor medio de la glucemia 2 horas después de una carga oral de glucosa y la incidencia de diabetes tipo 2 en individuos de alto riesgo y puede ser una herramienta útil en la prevención de la diabetes.

Palabras clave: educación para el estilo de vida, disminución de la tolerancia a la glucosa, ensayos clínicos, metanálisis, diabetes tipo 2

Introducción

La diabetes tipo 2 está en aumento en el mundo en gran parte como resultado de la obesidad creciente y de un estilo de vida sedentario. La Organización Mundial de la Salud (OMS) calcula que para el año 2025 entre 200 y 300 millones de personas en todo el mundo padecerán diabetes tipo 2.[1] Según la OMS, esta epidemia de diabetes está fuertemente relacionada con los cambios en el estilo de vida y los cambios económicos.[2]

Entre los individuos con diabetes tipo 2, aproximadamente el 50% del riesgo de enfermedad puede ser atribuido a la exposición ambiental y el 50% a la genética. El logro de cambios en el estilo de vida sedentario y la dieta son temas fundamentales en la prevención de la diabetes. La terapia nutricional de los pacientes diabéticos fue recomendada por la *American Diabetes Association* (ADA).[3] Considerando la gravedad de la enfermedad y la baja calidad de vida de los pacientes diabéticos es importante la prevención primaria de la aparición de la diabetes tipo 2. Con este fin, la educación sobre el estilo de vida (dieta y ejercicio combinados) puede ser considerada una herramienta poderosa. Inicialmente se evaluaron los beneficios de la modificación del estilo de vida con el notable estudio realizado en Da Qing, China.[4]

Algunos estudios recientes basados sobre ensayos controlados aleatorizados (ECA) en individuos de alto riesgo mostraron su potencial para prevenir la diabetes tipo 2. En un trabajo anterior llevamos a cabo un ECA de un nuevo programa de educación dietética para reducir las concentraciones plasmáticas de glucosa en trabajadores japoneses de sexo masculino y mostramos que dicho programa podía reducir la glucemia al lograr cambios en el ingreso total de energía de las personas con alto riesgo de diabetes tipo 2.[5] Para evaluar la eficacia de la educación sobre el estilo de vida en la prevención de la diabetes tipo 2 en individuos de alto riesgo, se llevó a cabo una revisión sistemática y un metanálisis de ECA que evaluaban los resultados según la incidencia y una reducción de la glucemia 2 horas después de una carga oral de 75 g de glucosa.[6]

Este artículo proporciona nuevos datos sobre el tema del artículo anterior. El objetivo del estudio fue evaluar la

Recepción: 4/4/2007 - Aprobación: 28/2/2008
Primera edición, www.siicsalud.com: 7/10/2008
Enviar correspondencia a: Kazue Yamaoka. National Institute of Public Health. 351-0197, Saitama, Japón
Patrocinio: Este estudio recibió apoyo económico parcial mediante una beca Kao Research Council for the Study of Healthcare Science.

eficacia de la educación sobre el estilo de vida en la prevención de la diabetes tipo 2 en personas de alto riesgo mediante un metanálisis de ECA.

Sedentarismo y resistencia a la insulina

En los adultos, el ingreso de energía en la dieta por encima del gasto energético conduce a ganancia ponderal y, dependiendo del grado y el tipo de incremento de peso, acrecienta el riesgo de diabetes tipo 2. La actividad física aumenta la captación de glucosa por el tejido adiposo y la sensibilidad a la insulina y el depósito de glucosa por el hígado.[7]

Diseño y métodos de la investigación

Selección de los estudios y extracción de los datos

La pregunta del estudio fue si un programa de educación sobre el estilo de vida, comparado con la educación convencional, mejoraba los valores generales de glucemia o la incidencia de diabetes en los individuos con alto riesgo de diabetes tipo 2.

Criterios de valoración. Para reducir el riesgo de aparición de diabetes tipo 2 es necesario reducir la glucemia. Por lo tanto, este estudio consideró dos criterios de valoración: la glucemia y la incidencia de diabetes tipo 2. En cuanto a la glucemia, se utilizó la diferencia en el valor de la glucemia 2 horas después de una carga oral de 75 g de glucosa entre el basal y más de 6 meses (principalmente 1 año) más tarde. El tamaño del efecto del estudio fue la diferencia de las medias entre las medidas del basal y 1 año más tarde entre la intervención de educación sobre el estilo de vida y los grupos controles. Otros tamaños del efecto fueron la diferencia de riesgo (DR) (o riesgo atribuible) para incidencia de diabetes tipo 2 en el grupo con intervención de educación sobre el estilo de vida comparado con el grupo control.

Participantes. Los sujetos eran adultos con diagnóstico de alto riesgo de diabetes tipo 2 (alteración de la tolerancia a la glucosa;[8] alteración de la glucemia en ayunas[9] y fronterizo[10]). Las definiciones se ajustaron a la *Japan Diabetes Society* (JDS) y fueron las siguientes. Normal: glucemia en ayunas < 6.1 mmol/l, glucemia 2 horas después de una carga oral de glucosa < 7.8 mmol/l y glucemia 1 horas después de una carga oral de glucosa < 10 mmol/l; diabetes: glucemia en ayunas > 7.0 o glucemia 2 horas después de una carga oral de glucosa > 11.1 mmol/l), y fronterizo: todos los valores restantes entre normal y diabetes. El tipo fronterizo corresponde a la suma de alteración de tolerancia a la glucosa y alteración de la glucosa en ayunas.[10]

Tipos de estudios. Se incluyeron los ECA que controlaron a los pacientes por lo menos 6 meses o más. Se aceptó la aleatorización de individuos o de grupos de individuos.

Tipos de intervención. La mayoría de las intervenciones actuales de educación sobre el estilo de vida se basan en la combinación de educación dietética y ejercicio. Se seleccionaron intervenciones sobre el estilo de vida (dieta y ejercicios combinados) o sólo educación dietética. Las intervenciones de control fueron las prescritas antes. En los resultados se resumen los detalles de las intervenciones.

Estrategia de búsqueda para la identificación de los estudios. Se realizó una búsqueda en Medline y Eric (enero de 1966 a octubre de 2006) para identificar la bibliografía relevante (limitada al idioma inglés). Los términos de la búsqueda fueron términos de texto libre; descriptores médicos de Medline *(MeSH: Medical Subject Heading).* Por ejemplo, se utilizaron como términos de búsqueda: diabetes mellitus, alteración de la tolerancia a la glucosa, alteración de la glucemia en ayunas, fronterizo, etc. para diabetes tipo 2 y trastornos relacionados; ejercicio, adecuación física, nutrición, dieta, etc., para las intervenciones sobre el estilo de vida, y prevención y ECA.

Análisis estadístico

Las estimaciones globales se examinaron mediante un modelo de efectos fijos (método basado en la varianza general), un modelo de efectos aleatorios (método de DerSimonian-Laird[11]) y el modelo bayesiano de distribuciones *a priori* no informativas (Monte Carlo Markov Chain[12]). Se utilizó la prueba de chi cuadrado para evaluar la heterogeneidad entre los ensayos. Al considerar que el modelo de efectos fijos sólo es útil bajo condiciones de homogeneidad y que la potencia de las pruebas estadísticas de heterogeneidad es baja, planificamos utilizar el modelo de efectos aleatorio como método primario independientemente del resultado de la prueba de heterogeneidad. Empleamos los otros modelos para realizar análisis de sensibilidad.

Se utilizó S-plus[13] para la estimación del modelo de efectos aleatorios y el modelo de efectos fijos y WinBUGSA[14] para el modelo bayesiano (muestra simulada = 1 000, número de muestreo de Gibbs = 10 000). La DR se estimó según el procedimiento de Warn.[15] El detalle del cálculo se describe en otro sitio.[6]

Se muestra el cambio neto en la glucemia 2 horas después de una carga oral de glucosa o la tasa de incidencia de cada estudio individual, con líneas que se extienden desde los símbolos de círculos para intervalos de confianza (IC) del 95% en el diagrama de bosque. También se realizó un metanálisis acumulativo según el modelo de los efectos aleatorios[16] para determinar en qué momento (cuándo) se contaba con pruebas suficientes como para demostrar un efecto beneficioso de la educación sobre el estilo de vida. Se llevó a cabo un análisis de subgrupos según tipo de intervención (dieta *versus* estilo de vida [dieta y ejercicio combinados]) y duración del seguimiento (menos de 1 año *versus* 2 años y más) como análisis de sensibilidad. Se examinó visualmente el sesgo de selección con un gráfico en embudo.

Resultados

En concordancia con el QUOROM,[17] la Figura 1 muestra el diagrama de flujo de esta revisión. Ocho estudios[4,5,18-23] cumplieron los criterios de inclusión estrictos para el análisis de la glucemia 2 horas después de una carga oral de glucosa y 7 estudios[4,5,18,21,23,25,26] para el análisis de DR y RR. En este proceso se seleccionó un estudio entre los que publicaron resultados del mismo ensayo y se seleccionó una intervención (que daba prioridad a la intervención en el estilo de vida sobre la intervención en la dieta sola) de un estudio. En la Tabla 1 (www.siicsalud.com/imagenes/yamaokat1e.pdf) se muestran las características y los resultados generales de los estudios.

Tipo de intervención

En la Tabla 1 se resumen los tipos de intervención. Casi todos los grupos control recibieron instrucciones generales sobre dieta y ejercicio.

Glucemia 2 horas después de una carga oral de glucosa

Dos estudios[4,18] no comunicaron la desviación estándar (DE) de las diferencias del basal con respecto al parámetro

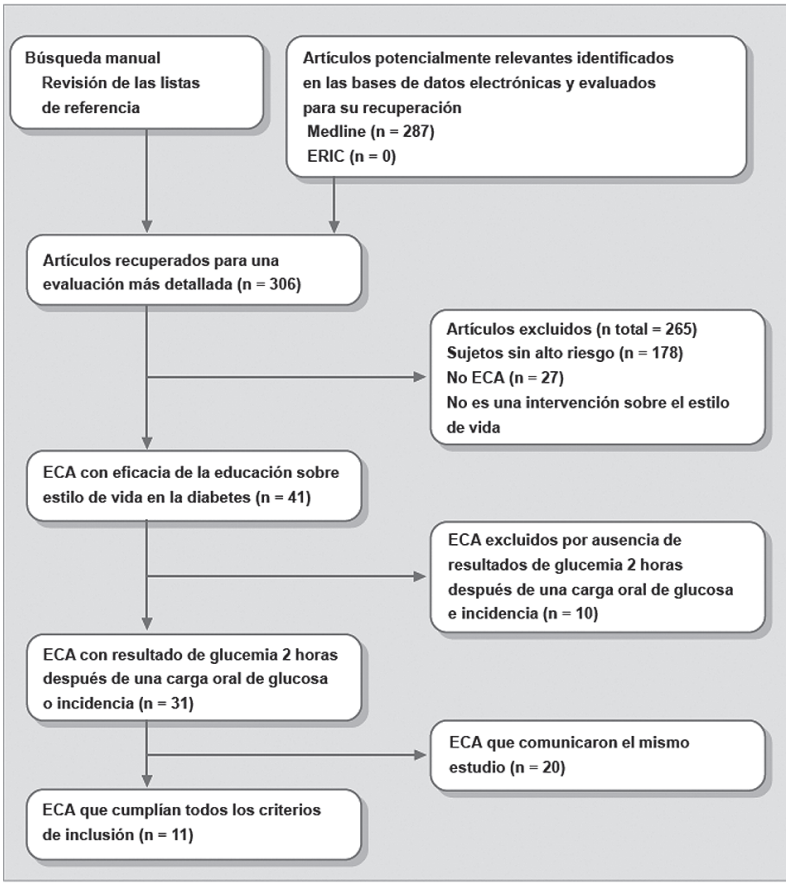


Figura 1. Diagrama de flujo de la revisión sistemática.
n = número de artículos; ERIC es la base de datos *Educational Resources Information Center;* ECA, ensayo controlado aleatorizado.

de valoración de modo que el DE se calculó a partir del DE_{pre} y el DE_{post}. Dos estudios[18,19] mostraron el IC del 95% en lugar del DE; por lo tanto, se calculó el DE a partir del IC 95% superior y el IC 95% inferior. En los ocho estudios[4,5,18-23] en los cuales se determinó el nivel de glucemia 2 horas después de una carga oral de glucosa, se mostró heterogeneidad entre los estudios ($p < 0.001$). La Figura 2 muestra el cambio neto en la glucemia 2 horas después de una carga oral de glucosa, los resultados del metanálisis acumulativo y las estimaciones globales de la glucemia 2 horas después de una carga oral de glucosa por distintos métodos. Se muestran las estimaciones del modelo de efectos aleatorios con líneas que se extienden desde los símbolos cuadrados que representan IC 95%. Se muestra el intervalo de los IC 95% de las estimaciones globales de varios modelos con la línea sólida entre los símbolos romboidales en la figura. Al calcular las estimaciones globales de la glucemia 2 horas después de una carga oral de glucosa, los resultados no fueron sensibles a *r* en el intervalo que esperábamos (0.3-0.7); por lo tanto, los datos se presentan con el valor de $r = 0.5$. El análisis acumulativo indicó que a partir de los últimos cuatro estudios, las estimaciones globales fueron significativas. Globalmente, la intervención con educación sobre el estilo de vida de 1 año redujo la glucemia 2 horas después de una carga oral de glucosa en 0.91 mmol/l (IC 95%: 0.47-1.33) comparada con la intervención control determinada según el modelo de efectos aleatorios. Se obtuvieron resultados concordantes con el uso de otros modelos, es decir se estimó una reducción de 0.81 mmol/l (IC 95%: 0.60-1.03) mediante el modelo de efectos fijos y una reducción de 0.89 mmol/l (IC 95%: 0.41-1.41) con el modelo bayesiano. Todas las estimaciones globales señalaron una reducción importante de la glucemia 2 horas después de una carga oral de glucosa en los grupos de intervención con educación sobre el estilo de vida comparados con los grupos controles.

Dado que se detectó heterogeneidad en este análisis combinado, se llevaron a cabo análisis de subgrupos para evaluar la sensibilidad. Se obtuvieron estimaciones globales de la glucemia 2 horas después de una carga oral de glucosa según la duración del estudio («1 año» en 6 estudios y «más de 1 año (6 años y 4.25 años)» en 2 trabajos) y según los tipos de intervención («educación sobre el estilo de vida», en 6, y «educación dietética solamente», en 2). Al excluir los estudios que excedían 1 año (2 ensayos), los resultados mostraron aún una reducción importante de la glucemia 2 horas después de una carga oral de glucosa salvo en aquellos del modelo bayesiano.

Se examinó un gráfico en embudo del tamaño de la muestra contra el tamaño del efecto (no se muestra la figura). A partir de las observaciones de los datos, el sesgo de selección no afectó mucho los resultados de este estu-

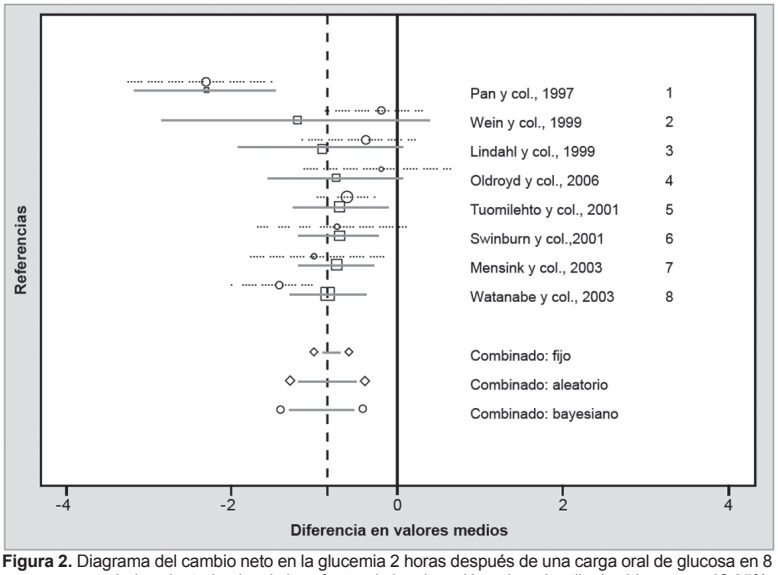


Figura 2. Diagrama del cambio neto en la glucemia 2 horas después de una carga oral de glucosa en 8 ensayos controlados aleatorizados de los efectos de la educación sobre el estilo de vida con sus IC 95%: individuales y metanálisis acumutativo.
Se muestra el cambio neto en la glucemia 2 horas después de una carga oral de glucosa en cada estudio individual, y las líneas punteadas se extienden desde los círculos que representan los IC 95%. Se muestra el metanálisis acumulativo por el modelo de efectos aleatorios en la glucemia 2 horas después de una carga oral de glucosa por cada estudio individual (secuencialmente acumulado), con líneas sólidas que se extienden desde los cuadrados que representan los IC 95%. Se muestran los rangos de IC 95% de las estimaciones globales para varios modelos, con líneas sólidas entre los rombos.

dio. Además, los factores relacionados de edad promedio, año de publicación del estudio, valor basal de la glucemia 2 horas después de una carga oral de glucosa e índice de masa corporal (IMC) variaron y fueron analizados visualmente. Desde el punto de vista observacional, los resultados no detectaron ningún sesgo (no se muestran las figuras).

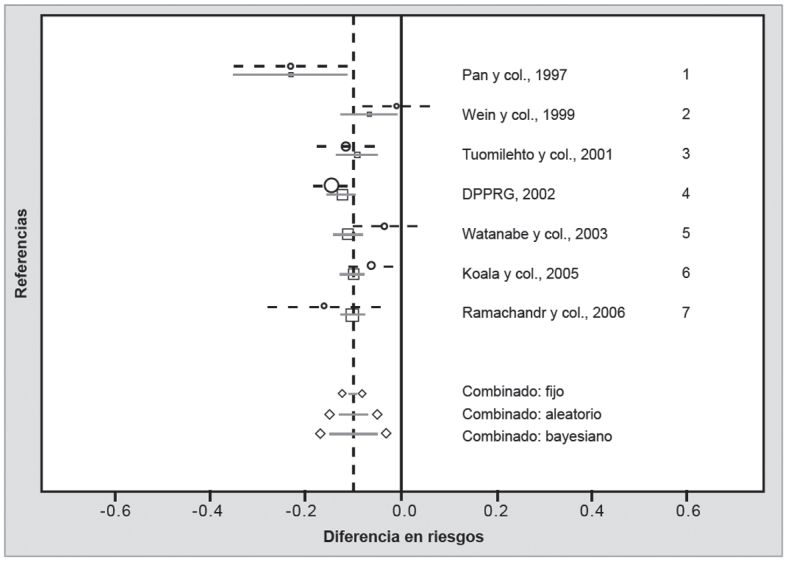


Figura 3. Diagrama de reducción de riesgo en 7 ensayos controlados aleatorizados de los efectos de la educación sobre el estilo de vida con sus IC 95%: individuales y metanálisis acumulativo (para una explicación de la figura, véase Figura 2).

Diferencia de riesgo

En los 7 estudios[4,5,18,21,24-26] en los cuales se obtuvo la incidencia, el análisis mostró heterogeneidad entre los estudios (p = 0.001). La DR indica la magnitud del tamaño del efecto. La Figura 3 muestra la DR de cada estudio y la DR global según varios modelos. Todos los resultados indicaron que los grupos de educación sobre el estilo de vida tuvieron una incidencia relativamente menor que los grupos controles. El riesgo de incidencia de diabetes tipo 2 en el grupo con intervención de educación sobre el estilo de vida se redujo aproximadamente en un 10% ([DR = -0.10, IC 95%: -0.06 a -0.15]) comparado con el grupo con la intervención control por el modelo de efectos aleatorios. Los resultados de otros modelos fueron similares. Específicamente, la DR se estimó como -0.10 (IC 95%: -0.08 a -0.12) por el modelo de efectos fijos y de -0.10 IC 95%: -0.03 a -0.17] por el modelo bayesiano. Dado que hubo un megaestudio que llevó a cabo el *Diabetes Prevention Program Research Group* (DPPRG),[24] lo excluimos del análisis. Aunque la cantidad de sujetos fue pequeña salvo por ese megaestudio, se mostró que el metanálisis de los ensayos pequeños era concordante con los resultados del megaestudio cuando examinamos el modelo de efectos fijos, el modelo de efectos aleatorios y el modelo bayesiano.

Discusión

Este metanálisis proporcionó pruebas de la eficacia de la educación sobre el estilo de vida en los individuos con alto riesgo de diabetes tipo 2 para reducir la glucemia 2 horas después de una carga oral de glucosa y la DR. Redujo la glucemia 2 horas después de una carga oral de glucosa aproximadamente 0.90 mmol/l (IC 95%: 0.47-1.33) comparado con el control. También comparado con éste, la incidencia de diabetes al año se redujo un 11% para riesgo atribuible (DR = 0.11, IC 95%: 0.06-0.19), según lo determinó el modelo de efectos aleatorios. También se obtuvieron efectos importantes con otros modelos. Si bien las intervenciones y los métodos de educación sobre el estilo de vida variaron en estos estudios, estos resultados indican que la educación sobre el estilo de vida así como la educación dietética aislada mejoraron la glucemia 2 horas después de una carga oral de glucosa y redujeron el riesgo de diabetes tipo 2 en los individuos de alto riesgo.

En la comunicación previa, se utilizó la glucemia 2 horas después de una carga oral de glucosa y el RR como medida de efecto. En este análisis, examinamos el tamaño de los efectos para la incidencia de diabetes tipo 2 mediante DR y RR (no se muestra aquí el RR). El primero indica la magnitud del tamaño del efecto y la última indica la fuerza de la relación relativa. Si bien la heterogeneidad fue diferente entre DR y RR, los resultados indicaron un sólido hallazgo de la eficacia de la educación sobre el estilo de vida en los individuos de alto riesgo de diabetes tipo 2 en ambos puntos de vista. A partir de las observaciones visuales de las gráficos del efecto de la educación dietética en función de los factores sobre el tamaño del efecto, los resultados de la DR y el RR no fueron afectados en gran parte por los factores salvo la edad en el momento de la aleatorización (no se muestran las figuras). En ese caso, la edad en el momento de la aleatorización se correlacionó con la tasa de incidencia; específicamente, una edad mayor en el momento de la aleatorización parece tener un efecto fuerte de reducción.

Aunque la educación sobre el estilo de vida en los sujetos de alto riesgo es una piedra angular aceptada de la prevención y el tratamiento de la diabetes tipo 2, no existe una revisión formal y sistemática de su eficacia y método de administración. Nuestro estudio aporta pruebas de una relación entre educación sobre el estilo de vida en sujetos de alto riesgo y prevención de la diabetes tipo 2.

Se han publicado varios metanálisis sobre los efectos de la educación sobre el estilo de vida en la GHb de los pacientes diabéticos,[29] las dietas de índice hipoglucémico en el tratamiento de la diabetes[30] y las respuestas de glucosa e insulina a los suplementos de cromo en la dieta.[31] Aunque el propósito, los métodos y los tipos de sujetos difirieron, se vio que no sólo son eficaces los cuidados clínicos sino también la educación sobre el estilo de vida. Nuestro estudio se dirigió a examinar la educación sobre el estilo de vida en aquellos individuos con alto riesgo de diabetes tipo 2. Al considerar la mala calidad de vida de los pacientes diabéticos, es importante prevenir esta enfermedad y se debe prestar una atención mucho mayor a la educación sobre el estilo de vida.

Se dice que muchas personas con alto riesgo de diabetes tienen lo que actualmente se denomina síndrome metabólico y recientemente se ha prestado mucha atención a este síndrome. Los criterios de valoración primarios de los ECA analizados en este estudio fueron designados como glucemia 2 horas después de una carga oral de glucosa o incidencia de diabetes tipo 2. Por lo tanto, no podemos examinar los efectos de la educación sobre el estilo de vida en el síndrome metabólico. La obesidad es un componente de este síndrome. Muchos estudios examinaron el IMC como uno de los criterios de valoración secundarios. Algunos de los estudios individuales[18-20,22] no encontraron un efecto importante de la educación sobre el esti-

http://www.siic.info

lo de vida sobre la glucemia 2 horas después de una carga oral de glucosa pero observaron que afectaba el IMC. Esto significa que puede existir un efecto débil de la intervención sobre el estilo en la pérdida de peso. Se necesitan otros estudios del síndrome metabólico para definir las intervenciones eficaces en este trastorno.

Muchos estudios incluidos en este metanálisis abarcaron sólo una pequeña cantidad de sujetos, con excepción de un ensayo muy grande,[24] que se utilizó para el análisis de RR y DR en esta comunicación. Los resultados al excluir este megaestudio también fueron significativos. Los hallazgos sugieren los beneficios clínicos de la educación sobre el estilo de vida. Existe un gran debate de las diferencias entre metanálisis y megaensayo.[32] La falta selectiva de publicación de los ensayos negativos parece ser una explicación probable. Nuestros resultados sugieren que se demostró que el metanálisis de los ensayos pequeños concordó con los resultados del DPPRG, para el cual examinamos el modelo de efectos aleatorios y el modelo de efectos fijos y el modelo bayesiano.

Se deben considerar las fortalezas y las limitaciones de este metanálisis. Nuestro estudio tiene varios aspectos sólidos. Hasta lo que sabemos, es el primer estudio en examinar los efectos de la educación sobre el estilo de vida en personas con alto riesgo de diabetes tipo 2 mediante un metanálisis, aunque la educación que se comunicó en los estudios no fue uniforme. También nos concentramos en dos tipos de criterios de valoración, que fueron la glucemia 2 horas después de una carga oral de glucosa y la incidencia. Al considerar que aquellos que tienen valores más altos de glucemia 2 horas después de una carga oral de glucosa es más probable que evolucionen hacia la diabetes, es significativo que tanto la glucemia como la incidencia señalaran el efecto de la educación sobre el estilo de vida comparado con los controles.

Este estudio tiene varias limitaciones importantes. Este análisis se limitó a artículos en idioma inglés, lo que podría introducir un sesgo. Sin embargo, Moher y col.[17] observaron que los metanálisis con restricción del idioma sobreestimaban en promedio el efecto del tratamiento sólo en un 2% comparados con los metanálisis que abarcaban otros idiomas, si bien estos últimos fueron más precisos. Además, sólo se incluyeron ECA, lo que también pudo haber introducido un sesgo. Sin embargo, al considerar que la calidad de los estudios de educación sobre el estilo de vida así como la educación dietética aislada pueden estar afectados por muchos factores de confusión, estas limitaciones pueden ser aceptables. A partir de las observaciones visuales de los gráficos acerca del efecto de la educación sobre el estilo de vida en función de los factores sobre el tamaño del efecto, los resultados no fueron afectados mucho por esos factores. El sesgo de publicación siempre es un problema en el metanálisis. Realizamos búsquedas electrónicas que incluyeron una búsqueda manual y examinamos el tamaño de la muestra en el gráfico en embudo sobre el tamaño del efecto. El gráfico en embudo sugirió poca influencia del sesgo de publicación sobre el tamaño del efecto. Sin embargo, si bien puede ser pequeño no podemos negar la posibilidad de sesgo de publicación. Nuestro estudio presenta una limitación ya que el período de seguimiento se extendió durante más de 6 meses; sin embargo, esto puede ser aceptable porque una evaluación anterior podría estar sesgada como resultado de los cambios que se efectuaron sólo porque los sujetos eran conscientes de ser estudiados. En la prevención de la diabetes se justifica el mantenimiento del control a largo plazo. Otra limitación, que fue la variabilidad de la educación sobre el estilo de vida, fue examinada mediante análisis de subgrupos. Si bien la educación sobre el estilo de vida varió, los resultados indicaron que era eficaz.

Si se tienen en cuenta estas limitaciones, el metanálisis proporciona información objetiva de que la educación sobre el estilo de vida es eficaz para reducir la glucemia 2 horas después de una carga oral de glucosa y la incidencia de diabetes tipo 2 en grupos de individuos de alto riesgo y puede ser una herramienta útil en la prevención de la diabetes tipo 2. La prueba más clara de beneficio es en las intervenciones posteriores. El blanco en individuos con alteración de la tolerancia a la glucosa con estilo de vida e intervenciones concentradas alrededor del aumento de la actividad y la alteración de los factores dietéticos ha sido eficaz en la prevención primaria de estos sujetos.[6] Aunque en esta comunicación hemos agregado nuevos estudios relacionados, los resultados no fueron diferentes de los del estudio anterior.[6] Esto puede sugerir que las estrategias sobre el estilo de vida pueden producir ciertos efectos en diferentes ambientes sociales, económicos, políticos y culturales. Es necesario prestar mayor atención a los enfoques que incluyen educación sobre el estilo de vida con el objetivo de prevenir la diabetes tipo 2.

Conclusión

El metanálisis que actualizó algunos estudios recientes sobre el tema de nuestra investigación anterior proporcionó una prueba objetiva de que la educación sobre el estilo de vida es eficaz para reducir la glucemia 2 horas después de una carga oral de glucosa y la incidencia de diabetes tipo 2 en grupos de individuos de alto riesgo y puede ser una herramienta útil en la prevención de la diabetes tipo 2.

Copyrigth © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2009
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

1. King H, Aubert RE, Herman WH. Global burden of diabetes, 1995-2025: prevalence, numerical estimates, and projections. Diabetes Care 21:1414-1431, 1998.
2. King H, Rewers M. Diabetes in adults is now a Third World problem. The WHO Ad Hoc Diabetes Reporting Group. Bull World Health Organ 69:643-648, 1991.
3. American Diabetes Association: Nutrition principles and recommendations in diabetes. Diabetes Care 27(Suppl.1):S36-S46, 2004.
4. Pan XR, Li GW, Hu YH, et al. Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance. The Da Qing IGT and Diabetes Study. Diabetes Care 20:537-544, 1997.
5. Watanabe M, Yamaoka K, Yokotsuka M, Tango T. Randomized controlled trial of a new dietary education program to prevent type 2 diabetes in a high-risk group of Japanese male workers. Diabetes Care 26:3209-3214, 2003.
6. Yamaoka K, Tango T. Efficacy of lifestyle educa-tion to prevent type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. Diabetes Care 28:2780-2786, 2005.
7. Vuori I. Health benefits of physical activity with special reference to interaction with diet. Diabetes 44:1010-1020, 1995.
8. World Health Organization: Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: Diagnosis and Classification of diabetes mellitus. Report of a WHO Consultation Geneva, World Health Organization 1-59, 1999.

Cómo eliminar el círculo vicioso de la obesidad

Could the viscous cycle of obesity be restricted?

Adi Y. Weintraub, Columnista Experto de SIIC
Ob/Gyn, Soroka University Medical Center, Ben-Gurion University of the Negev, Beer-Sheva, Israel

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

Abstract

The more traditional worldwide public health concerns including under-nutrition and infectious disease have been replaced by overweight and obesity as a major contributor to ill health. Indeed, overweight and obesity are prevalent and increasing worldwide. Close to a third of women of childbearing age are classified as obese, and an additional quarter of women in this age group are overweight. The rates of adverse perinatal outcomes and co-morbidities are rising as well. Maternal pregravid obesity is a significant risk factor for adverse perinatal outcomes. Obesity is known to be associated with serious obstetric complications for the mother and the fetus. Obesity is a risk factor for macrosomia, as are pre-gestational and gestational diabetes, which are also more common among overweight and obese patients. The surgical treatment of obesity, i.e. bariatric surgery, is a rapidly growing area of surgical practice today. This reflects both the ability of bariatric surgical procedures to provide a solution to an otherwise unsolvable problem and the evolution of safer, less invasive procedures. The worldwide epidemic of adolescent and adult obesity may not only be a result of our lifestyle of inadequate activity and poor diet. It may also be propagated and enhanced at a much earlier stage in life because of an abnormal metabolic milieu in utero during gestation. Because we know that lifestyle treatment of obesity is rarely successful in the long term, we need to give serious consideration the surgical treatment of obesity and to prevention strategies. Future research should focus on the metabolic environment in utero following bariatric surgery as a mean of restriction the viscous cycle of obesity. In addition, the potential of in utero therapy, possibly through lifestyle measures during gestation for the prevention of fetal-neonatal obesity, should be investigated.

Key words: obesity, pregnancy, bariatric surgery

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

Resumen

Las preocupaciones mundiales más tradicionales de la salud pública, es decir la desnutrición y las enfermedades infecciosas, han sido reemplazadas por el sobrepeso y la obesidad como principal factor de mala salud. En efecto, el sobrepeso y la obesidad son prevalentes y están en aumento en todo el mundo. Cerca de un tercio de las mujeres en edad reproductiva son clasificadas como obesas, y otro 25% de las mujeres de este grupo de edad tienen sobrepeso. Las tasas de resultados adversos perinatales y comorbilidades también se encuentran en aumento. La obesidad materna previa al embarazo es un factor de riesgo importante de los resultados perinatales adversos. Se sabe que la obesidad se asocia con complicaciones obstétricas graves en la madre y el feto. La obesidad es un factor de riesgo para macrosomía, al igual que la diabetes pregestacional y gestacional, que también son más frecuentes entre las pacientes con sobrepeso y obesas. El tratamiento quirúrgico de la obesidad, es decir, la cirugía bariátrica, es un área de rápido crecimiento de la práctica quirúrgica actual. Esto refleja tanto la capacidad de los procedimientos de cirugía bariátrica para proporcionar una solución a un problema que de otro modo es irresoluble como la evolución de procedimientos más seguros y menos invasores. Es posible que la epidemia mundial de obesidad adolescente y del adulto no sólo sea el resultado de nuestro estilo de vida de actividad insuficiente y mala dieta. También puede ser propagada y reforzada en una etapa muy anterior de la vida por un medio metabólico anormal *in utero* durante la gestación. Como sabemos que el tratamiento del estilo de vida de la obesidad pocas veces tiene éxito a largo plazo, debemos considerar seriamente el tratamiento quirúrgico de la obesidad y las estrategias de prevención. La investigación futura debe concentrarse en el medio ambiente metabólico *in utero* después de la cirugía bariátrica como medio de restricción del ciclo vicioso de la obesidad. Además, se debe investigar el potencial de la terapia *in utero,* posiblemente a partir de medidas sobre el estilo de vida durante la gestación en la prevención de la obesidad fetal-neonatal.

Palabras claves: obesidad, embarazo, cirugía bariátrica

Las preocupaciones mundiales más tradicionales de la salud pública, como la desnutrición y las enfermedades infecciosas, han sido reemplazadas por el sobrepeso y la obesidad como principal factor contribuyente a una mala salud. En efecto, la obesidad es una enfermedad crónica, prevalente tanto en países desarrollados como en vías de desarrollo, que afecta a niños y adultos.

El sobrepeso y la obesidad son prevalentes y están en aumento en todo el mundo. La propagación de la epidemia de obesidad también alcanza a las mujeres en edad reproductiva. Cerca de un tercio de las mujeres en edad fértil (20-39 años) son clasificadas como obesas y otro 25% de las mujeres en este grupo de edad tiene sobrepeso.[3-5] Las tasas de resultados adversos perinatales y comorbilidades también están en aumento. La obesidad materna previa al embarazo es un factor de riesgo importante de los resultados perinatales adversos. Se sabe que la obesidad se asocia con complicaciones obstétricas graves en la madre y el feto.[6-8]

Durante el embarazo, se reconocen clínicamente las manifestaciones metabólicas maternas del síndrome

Recepción: 11/12/2007- Aprobación: 23/7/2008
Primera edición, www.siicsalud.com: 17/3/2009
Enviar correspondencia a: Eyal Sheiner. Ben Gurion University School of Medicine, Soroka Medical Center, Department of Obstetrics & Gynecology, 84101, Beer-Sheva, Israel
sheiner@bgu.ac.il

metabólico como trastornos hipertensivos gestacionales y diabetes.[6-9] La obesidad es un factor de riesgo de macrosomía, así como la diabetes pregestacional y gestacional, que también son más frecuentes entre las pacientes con sobrepeso y obesas.[10] Los estudios de cohortes grandes sobre obesidad hallaron una curva con forma de J cuando se hace una asociación con el peso al nacer (un índice de masa corporal [IMC] ligeramente mayor entre los recién nacidos de bajo peso pero una prevalencia mucho mayor de sobrepeso y obesidad entre los que han nacido con mucho peso).[11-12] El aumento de la prevalencia de obesidad en la adolescencia se relaciona con un riesgo elevado de síndrome metabólico y explica el aumento de la diabetes tipo 2, sobre todo entre los jóvenes.

La mayoría de los adolescentes diabéticos (diabetes tipo 2) tienen sobrepeso o son obesos. Muchos niños pequeños obesos (4-10 años) tienen deterioro de la tolerancia a la glucosa.[13]

Cada vez son más los hallazgos relacionados con el hecho de que los adipocitos no representan sólo el almacenamiento de calorías en exceso, sino más bien un tejido activo desde el punto de vista metabólico y hormonal.[14] Asimismo, se ha informado que la leptina y otras citoquinas tienen efectos paracrinos y endocrinos sobre distintos tejidos blanco.

En relación con las citoquinas y la resistencia a la insulina, se ha comunicado que el factor de necrosis tumoral alfa (FNT-alfa) modifica la vía de señalización de la insulina a través de la fosforilación de la serina del sustrato-1 del receptor de insulina, un sustrato primario del receptor de insulina.[15]

En el embarazo complicado con obesidad o diabetes mellitus, un estímulo adverso continuo se asocia con desregulación de vías metabólicas, vasculares e inflamatorias sostenido por un aumento de la concentración circulante de moléculas inflamatorias. Se cree que el tejido adiposo materno y las células placentarias contribuyen al estado inflamatorio al liberar moléculas comunes. Por ejemplo, la acumulación de leptina y FNT-alfa se asocia con mayor producción

de marcadores inflamatorios, respuesta fibrótica, remodelado vascular y proteínas que facilitan el almacenamiento de lípidos dentro de la placenta.[16]

El embarazo humano es un estado resistente a la insulina. Aunque existe un rango de 4 a 5 veces de resistencia a la insulina en la población general, existe un aumento relativamente uniforme del 40% al 50% en la resistencia a la insulina (a partir del estado de gravidez) durante el embarazo.[17] Estas alteraciones de la resistencia a la insulina han sido adjudicadas previamente a distintas hormonas reproductivas, como el lactógeno placentario humano, pero algunos datos más recientes sugieren que las citoquinas, en particular el FNT-alfa, posiblemente proveniente de orígenes placentarios, pueden representar un factor importante.[18] Por ende, el grado de resistencia a la insulina durante la gestación avanzada parece ser primariamente dependiente de la resistencia a la insulina materna previa al embarazo, que es muy variable, y secundariamente, de los aumentos del 40% al 50% mediados a través de factores placentarios.

Numerosos factores se asocian con un crecimiento exagerado o macrosomía fetal. Aunque algunos factores demográficos maternos como la edad y el aumento de peso desempeñan un papel importante, explican sólo una fracción pequeña de la varianza del crecimiento fetal. Por el contrario, el aumento del peso materno previo al embarazo y la disminución de la sensibilidad a la insulina antes de la gestación son las correlaciones más firmes con el crecimiento fetal, en particular con la cantidad de masa adiposa al nacer.[14] Los mecanismos no han sido hasta ahora bien definidos, pero en el embarazo temprano el aumento de la resistencia a la insulina materna puede estar relacionado con una alteración de la función placentaria y con una mayor disponibilidad fetoplacentaria de nutrientes en la gestación avanzada, no sólo glucosa sino también ácidos grasos libres y aminoácidos. Por lo tanto, aunque las mujeres con diabetes mellitus gestacional (aun aquellas que están tratadas y se encuentran bajo un control metabólico estricto) corren un riesgo elevado de tener un hijo con macrosomía, las mujeres que son obesas y tienen una tolerancia normal a la glucosa corren un riesgo potencialmente mayor de tener un hijo con macrosomía. Langer y col.[19] comunicaron que, en las mujeres obesas con diabetes mellitus gestacional cuya glucemia estaba bien controlada sólo con dieta, la probabilidad de macrosomía fetal estaba significativamente aumentada (OR = 2.12) en comparación con las que tienen diabetes mellitus gestacional bien controlada (sólo con dieta) con IMC normal.

Se comunicaron resultados similares en mujeres con diabetes mellitus gestacional que estaban mal controladas con dieta o insulina.[19] El aumento del peso al nacer o la macrosomía pueden representar un aumento de la grasa comparado con la masa adiposa libre. Catalano y col.[20] comunicaron que existe un aumento importante de la masa adiposa neonatal pero no de la masa corporal total o la masa adiposa libre en hijos con peso apropiado al nacer de madres con diabetes mellitus gestacional en comparación con un grupo control apareado.[20] Por ende, el riesgo de macrosomía/obesidad neonatal puede ser un riesgo específico de la obesidad del adolescente/adulto.

Barker y col.[21] propusieron la hipótesis del origen fetal de la enfermedad del adulto (teoría de Barker). A partir de estudios epidemiológicos y modelos en animales, líneas convergentes de investigación indican ahora que los orígenes de la obesidad y los trastornos metabólicos relacionados no se basan solamente en la interacción entre los genes y los factores de riesgo tradicionales del adulto, sino también en la interrelación entre los genes y el medio ambiente embrionario, fetal y posnatal temprano.[22] No existe ahora ninguna prueba convincente de que, tanto en modelos humanos como en animales, el medio ambiente uterino pueda tener impacto en los procesos de desarrollo fetal, al alterar los mecanismos reguladores homeostáticos de los descendientes. La «programación gestacional» puede conducir a una alteración en el número de células, la estructura del órgano, los puntos de regulación hormonales o la expresión genética, y los efectos son permanentes o sólo son expresados a edades seleccionadas en los descendientes (p. ej., recién nacido, niñez, adolescencia, vida adulta).[22]

Se ha sugerido que la hipernutrición intrauterina afecta el riesgo de obesidad durante la vida. Según esta hipótesis, las concentraciones plasmáticas maternas elevadas de glucosa, ácidos grasos libres y aminoácidos conducen a cambios permanentes en el control del apetito, el funcionamiento neuroendocrino o el metabolismo energético en el feto en desarrollo, y por lo tanto, conducen a la obesidad más adelante en la vida. Dado que el IMC de la madre se asocia positivamente con resistencia a la insulina e intolerancia a la glucosa y, por ende, con concentraciones plasmáticas más altas de glucosa y ácidos grasos libres, la hipernutrición fetal es más probable entre las madres con mayor IMC durante el embarazo.[23]

Estas consecuencias a largo plazo en el crecimiento representan un círculo vicioso de obesidad. La obesidad del adulto que incluye a las mujeres en edad reproductiva produce, durante el embarazo, un medio ambiente metabólico

anormal *in utero.* Esto a su vez se asocia con obesidad fetal-neonatal incluso en ausencia de diabetes mellitus gestacional franca.[24] Orskou y col.,[25] de Dinamarca, comunicaron que el peso medio al nacimiento de término había aumentado 62 g en la última década, y el porcentaje de niños nacidos con un peso mayor de 4 000 g ha aumentado desde 16.7% a 20.0%. Esto podría ser explicado por el aumento mundial del peso materno previo al embarazo.[25] Existe una gran prevalencia de sobrepeso y obesidad en los niños que nacen con mucho peso.11,12 La mayor prevalencia de obesidad infantil y probablemente un estado de resistencia a la insulina se relacionan con un riesgo elevado de síndrome metabólico y explican el aumento de la diabetes tipo 2, sobre todo entre los jóvenes. Esta prevalencia aumentada de obesidad y resistencia a la insulina infantil está directamente relacionada con la obesidad del adolescente y del adulto, y con el síndrome metabólico. Parsons y col.[26] examinaron la influencia del peso al nacer sobre el IMC en diferentes etapas posteriores de la vida y si esta relación persiste después del ajuste para factores de confusión potenciales. Observaron que en la vida adulta, el IMC aumentaba con el peso al nacer creciente, principalmente en los individuos que habían tenido mayor peso al nacimiento. La relación entre peso al nacer e IMC estuvo notablemente influida por el peso y el IMC de la madre, pero no fue afectada por la altura, la edad ni los hábitos de fumadora de la madre, ni por el peso o la clase social del padre.[26]

La mejor forma de disminuir el riesgo de problemas clínicos y obstétricos en las mujeres obesas que planean el embarazo es la pérdida de peso antes de la concepción. Las opciones terapéuticas tradicionales para la obesidad han incluido terapia conductual, dieta, ejercicio y tratamiento farmacológico.

El tratamiento quirúrgico de la obesidad ha probado ser seguro y el medio más eficaz de prevención de las complicaciones potencialmente fatales y los problemas degenerativos graves asociados con la obesidad mórbida.[27] Como las medidas del estilo de vida y los tratamientos farmacológicos han tenido hasta la fecha un limitado éxito a largo plazo, más mujeres obesas de edad reproductiva buscan como alternativa la cirugía bariátrica.[9]

El tratamiento quirúrgico de la obesidad, es decir la cirugía bariátrica, es un área de rápido crecimiento de la práctica quirúrgica actual. Esto refleja tanto la capacidad de los procedimientos quirúrgicos bariátricos para proveer una solución a un problema por otra parte no resuelto como la evolución de procedimientos más seguros y menos invasores. Las técnicas más frecuentes en uso son la colocación laparoscópica de bandas gástricas ajustables, el puente gástrico en Y de Roux y la derivación biliopancreática.[28] Algunas pruebas recientes comunicaron que los embarazos después de la cirugía bariátrica eran no complicados y bien tolerados por las madres incluso en presencia de diabetes mellitus gestacional.[28-32]

En pacientes no embarazadas, existen mejorías importantes en relación con el síndrome metabólico. La mejoría de la sensibilidad a la insulina y la función de las células beta pancreáticas asociada con la pérdida de peso induce remisión en la mayoría de los diabéticos tipo 2 y, en otros, reduce el riesgo de evolucionar a diabetes tipo 2. Otros trastornos clínicos producidos o agravados por la obesidad también mejoran mucho, e incluyen la mejoría de la dislipidemia, de la apnea del sueño, somnolencia diurna, asma y reflujo gastrointestinal.[33]

En efecto, en los embarazos luego de la cirugía bariátrica se observan también muchos beneficios para la salud. Incluso informes recientes de nuestro centro muestran una disminución de las complicaciones perinatales, como diabetes mellitus, trastornos hipertensivos y macrosomía, luego de la realización de cirugía bariátrica.[34]

En resumen, es posible que la epidemia mundial de obesidad entre adolescentes y adultos no sea sólo resultado de nuestro estilo de vida de actividad insuficiente y dieta inadecuada. También puede ser propagada y aumentada en una etapa muy anterior de la vida por un medio metabólico anormal *in utero* durante la gestación. Como sabemos que el tratamiento de la obesidad con cambios en el estilo de vida pocas veces es satisfactorio a largo plazo, necesitamos considerar seriamente el tratamiento quirúrgico de la obesidad y las estrategias de prevención. La investigación futura debe concentrarse en el medio ambiente metabólico *in utero* después de la cirugía bariátrica como medio de restricción del círculo vicioso de la obesidad. Además, se debe investigar el potencial de la terapia *in utero*, posiblemente a partir de medidas en el estilo de vida durante la gestación para prevenir la obesidad fetal-neonatal.

Copyrigth © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2009
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

1. James PT, Leach R, Kalamara E, Shayeghi M. The worldwide obesity epidemic. Obes Res 9(Suppl.4):228S-233S, 2001.
2. Chopra M, Galbraith S, Darnton-Hill I. A global response to a global problem: the epidemic of overnutrition. Bull World Health Organ 80:952-8, 2002.
3. O'Brien PE, Brown WA, Dixon JB. Obesity, weight loss and bariatric surgery. Med J Aust 183:310-4, 2005.
4. Sarwer DB, Allison KC, Gibbons LM, Markowitz JT, Nelson DB. Pregnancy and obesity: a review and agenda for future research. J Womens Health (Larchmt) 15:720-33, 2006.
5. Hedley AA, Ogden CL, Johnson CL, Carroll MD, Curtin LR, Flegal KM. Prevalence of overweight and obesity among U.S. children, adolescents, and adults, 1999-2002. JAMA 291:2847, 2004.
6. Robinson HE, O'Connell CM, Joseph KS, McLeod NL. Maternal outcomes in pregnancies complicated by obesity. Obstet Gynecol 106:1357-64, 2005.
7. Cedergren MI. Maternal morbid obesity and the risk of adverse pregnancy outcome. Obstet Gynecol 103:219-24, 2004.
8. Sheiner E, Levy A, Menes TS, Silverberg D, Katz M, Mazor M. Maternal obesity as an independent risk factor for caesarean delivery. Paediatr Perinat Epidemiol 18:196-201, 2004.
9. Catalano PM. Management of obesity in pregnancy. Obstet Gynecol 109:419-33, 2007.
10. Usha Kiran TS, Hemmadi S, Bethel J, Evans J. Outcome of pregnancy in a woman with an increased body mass index. BJOG 112:768-72, 2005.
11. Curhan GC, Willett WC, Rimm EB, Spiegelman D, Ascherio AL, Stampfer MJ. Birth weight and adult hypertension, diabetes mellitus, and obesity in US men. Circulation 94:3246-50, 1996.
12. Curhan GC, Chertow GM, Willett WC, Spiegelman D, Colditz GA, Manson JE, Speizer FE, Stampfer MJ. Birth weight and adult hypertension and obesity in women. Circulation 94:1310-5, 1996.

Importancia del diagnóstico en las infecciones de vías urinarias en el primer nivel de atención médica

Prevalence, risk factors and importance of diagnosis in urinary tract infections in primary care

Alberto González Pedraza Avilés, Columnista Experto de SIIC
Investigador Unidad de Posgrado, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México, DF, México

Rocío Dávila Mendoza, Universidad Nacional Autónoma de México, Coyoacán, México
María Catalina Ortiz Zaragoza, Universidad Nacional Autónoma de México, Coyoacán, México

Abstract

Objectives: *To determine the prevalence of urinary tract infections in patients of a primary health care clinic and to associate the presence of the different microorganisms isolated with some of the patients' risk factors, as well as to determine the sensibility and the specificity of the main associated symptoms, and the main parameters used in the dipsticks test.* Material and methods: *A longitudinal, descriptive and observational study was carried out in the Clinic of Family Medicine «Dr. Ignacio Chávez» in Mexico City. 237 patients were included, women and men with ages between 28 and 82 years. A confidential questionnaire was carried out with each patient. A urine sample was used for dipstick urinalysis and culture.* Results: *The prevalence of bacteriuria was of 28.7%. There were statistical differences between symptomatic and asymptomatic patients for* Candida, *Enterobacteria,* G. vaginalis *and for the total of positive cases. For the total number of microorganisms, there was association with gender, with a history of previous IVU and with previous treatments. When associating urinary symptoms with the positive cases, the higher sensibility and specificity data appeared in the presence of polyuria with 88.2% and 92.9% respectively.* Conclusions: *The diversity of results reported both in the prevalence of isolated microorganisms, as well as in the utility of diagnostic tests, and which is confirmed in this study, depends in good measure on the characteristics of the study population, and on the medium culture used for the search and isolation of the microorganisms.*

Key words: urinary tract infection, risk factors, urinary symptoms, diagnostic test, primary health care

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

Resumen

Objetivos: Determinar la prevalencia de infecciones de vías urinarias en pacientes de una clínica de primer nivel de atención y asociar la presencia de los diferentes microorganismos aislados con alguno de los factores de riesgo, así como determinar la sensibilidad y la especificidad de los principales síntomas asociados a infección de vías urinarias, y de los principales parámetros utilizados en la tira reactiva para su diagnóstico. *Material y métodos:* Estudio longitudinal, descriptivo y observacional, realizado en la Clínica de Medicina Familiar «Dr. Ignacio Chávez» en México DF. Se incluyeron 237 pacientes de ambos sexos, con edades entre 28 y 82 años. Se realizó un cuestionario confidencial y se tomó muestra de orina para examen general y urocultivo. *Resultados:* La prevalencia total de bacteriuria fue de 28.7%. Se encontraron diferencias estadísticas significativas entre pacientes sintomáticos y asintomáticos para *Candida,* ente-robacterias, *G. vaginalis* y el total de casos positivos. Para el total de los microorganismos, se encontró asociación con el sexo, con infecciones urinarias y tratamientos previos. Los datos de sensibilidad y especificidad más altos se hallaron en presencia de polaquiuria con 88.2% y 92.9%, respectivamente. *Conclusiones:* La diversidad de los resultados obtenidos tanto en la prevalencia de microorganismos aislados, como en la utilidad de las pruebas diagnósticas, y que es confirmada en este trabajo, depende en buena medida de las características de la población de estudio, y de los medios de cultivo utilizados para la búsqueda y aislamiento de los microorganismos.

Palabras clave: infección de vías urinarias, factores de riesgo, sintomatología urinaria, pruebas diagnósticas, primer nivel de atención médica

Las infecciones de vías urinarias (IVU) representan un importante problema de salud debido a su incidencia y morbilidad, tanto a nivel hospitalario, como en la comunidad, con riesgos a largo plazo, por lo que es necesario intensificar los esfuerzos en la detección certera y el tratamiento adecuado.[1] Las IVU se encuentran entre las diez primeras causas de consulta en las unidades de medicina familiar. La proporción en la frecuencia entre mujeres y hombres jóvenes es de 30:1, sin embargo, conforme el hombre envejece, esta proporción tiende a igualarse. En el adulto mayor, la IVU es la infección bacteriana más común y el origen más frecuente de bacteriemias.[1-3] Entre los factores asociados a su aparición destacan, además del sexo y la edad, la actividad sexual, el embarazo, la obstrucción urinaria, los tratamientos previos, la disfunción neurogénica, el reflujo vesicouretral, los procedimientos invasivos e incluso factores genéticos.[4]

De acuerdo con la mayoría de los autores, el patrón etiológico de la IVU se asocia principalmente a enterobacterias; *Escherichia coli* es la más frecuente, con hasta el 80% al 90% de los casos positivos, seguida de los cocos grampositivos, de 2.7% a 16.7%, dependiendo de la población de estudio.[1,3] Otros autores refieren la presencia de microorganismos asociados a cua-

Recepción: 18/9/2008 - Aprobación: 21/4/2009
Primera edición, www.siicsalud.com: 11/5/2009
Enviar correspondencia a: Alberto González Pedraza Avilés, Clínica Medicina Familiar "Dr. Ignacio Chávez", 4800, Coyoacán, México
albemari@correo.unam.mx

dros cervico-vaginales, a transmisión sexual, o a ambos como causales de IVU, con prevalencias muy variadas.[5,6]

El cultivo de orina es el procedimiento diagnóstico más importante y constituye la prueba firme o el *gold standard* para confirmar la infección. Sin embargo, existe en la literatura un número importante de trabajos que tratan de determinar la utilidad del examen general de orina debido a la factibilidad de la prueba, con diversos resultados.[7-9]

La proporción de tratamientos empíricos prescritos para IVU, con respecto a los casos confirmados es alta; Murillo Rojas y col.[1] la estiman en 4:1, lo que implica gastos injustificados en antibióticos, además de estar contribuyendo a la aparición de resistencia bacteriana. Por lo anterior, se puede recurrir a pruebas rápidas de diagnóstico, como la lectura del sedimento urinario y la interpretación de las tiras reactivas, complementadas con la sintomatología clásica utilizada en el diagnóstico que incluye: disuria, polaquiuria, urgencia miccional y hematuria.

Con base en lo anteriormente expuesto, los objetivos del presente trabajo fueron: I) determinar la prevalencia de IVU en pacientes de una clínica de primer nivel de atención; II) asociar la presencia de los diferentes microorganismos aislados con alguno de los factores de riesgo, tanto intrínsecos como extrínsecos, de los pacientes; III) determinar la sensibilidad y la especificidad de los principales síntomas asociados a IVU; IV) establecer la sensibilidad y la especificidad de los principales parámetros utilizados en la tira reactiva para diagnóstico de IVU (reducción de nitratos a nitritos y estereasa leucocitaria), así como de la presencia en el sedimento urinario de leucocitos, bacterias y células epiteliales.

Material y métodos

Diseño del estudio: Estudio longitudinal, descriptivo y observacional.

Población: Estudio clínico realizado en la Clínica de Medicina Familiar «Dr. Ignacio Chávez», del Instituto de Seguridad y Servicios Sociales para los Trabajadores del Estado (ISSSTE), en México DF. Se incluyeron 237 pacientes de ambos sexos, con edades entre 28 y 82 años, adscritos a la clínica, que aceptaron participar mediante consentimiento informado, y que no hubieran tomado antibióticos al menos 15 días antes del estudio.

Intervenciones: A cada paciente se le realizó un cuestionario confidencial para obtener datos personales, así como definir la presencia o no de sintomatología, además de tomar muestra para examen general de orina y urocultivo.

Definiciones: El diagnóstico clínico de IVU se realizó de acuerdo con lo propuesto por Gray y col.,[10] quienes las definen en función de la presencia de al menos tres de los siguientes síntomas: disuria, polaquiuria, urgencia miccional y dolor suprapúbico. En función de lo anterior, se dividió a los pacientes en sintomáticos y asintomáticos.

El urocultivo se consideró positivo cuando se presentó un recuento de bacterias ≥ 10^5 UFC/ml en cultivo puro, de acuerdo con los criterios de Kass.[11] Para el caso de Candida spp. cuando el número fue ≥ 10^4 UFC/ml, en ausencia o con recuentos bajos de bacterias.

Factores de riesgo: Edad, sexo, historia de IVU y tratamientos previos, presencia de diabetes mellitus y su tiempo de evolución.

Estudios microbiológicos: La muestra de orina se recolectó en un recipiente estéril de boca ancha mediante la técnica de chorro medio y se procesó de manera inmediata. Se utilizó asa calibrada para transferir 0.001 ml de muestra en los medios de agar gelosa sangre, agar Mc-Conkey, agar HBT *(human blood tween)* y agar dextrosa Saboraud. Las placas se incubaron a 37°C durante 24 a 48 horas, las placas de HBT fueron incubadas 37°C en tensión parcial de CO_2 durante 48 horas. El aislamiento y la identificación de los microorganismos se realizó de acuerdo con los esquemas establecidos.[12] Para el examen general se utilizaron tiras reactivas y se interpretaron según las especificaciones del fabricante. La lectura del sedimento se realizó de acuerdo con las interpretaciones tradicionales.[12]

Análisis estadístico: Para asociar la presencia de los microorganismos aislados con pacientes sintomáticos y asintomáticos, así como con los factores de riesgo analizados, y debido al carácter nominal de las variables de estudio, se utilizó la prueba estadística no paramétrica de chi cuadrado y V de Cramer, con nivel de significación de 0.05. Utilizando para ello el programa estadístico SPSS versión 12.

Aspectos éticos: Este trabajo fue realizado cumpliendo los principios éticos de la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial, adoptada por la 18ª Asamblea Médica Mundial, Helsinki, Finlandia, 1964, y sus posteriores modificaciones. También se apega íntegramente a la Ley General de Salud en Materia de Investigación.

El protocolo fue presentado a la Coordinación de Investigación y Bioética de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Autónoma de México y a la Subdirección Médica del Instituto de Seguridad y Servicios Sociales para los Trabajadores del Estado, registrándose con el número: MFAAICO3008.

Tabla 1. Frecuencia de aislamiento de los diferentes microorganismos en pacientes sintomáticos y asintomáticos.

Microorganismo	Sintomáticos n = 72	Asintomáticos n = 165	Total n = 237	Valor de significación
C. albicans	1	3	4	
C. krusei	4	1	5	0.008*
C. pseudotropicalis	3	0	3	ES
Total *Candida*	8	4	12	
Escherichia coli	14	6	20	
Proteus mirabilis	1	2	3	0.001
Enterobacter cloacae	0	3	3	ES
Klebsiella pneumoniae	1	2	3	
Total enterobacterias	16	13	29	
Streptococcus faecalis	3	1	4	
Streptococcus agalactiae	0	2	2	0.09*
Staphylococcus saprophyticus	2	1	3	NS
Total cocos grampositivos	5	4	9	
Gardnerella vaginalis	10	8	18	0.03 ES
Totales	39	29	68	0.00000001 ES

Prueba estadística: chi cuadrado con V de Cramer.
* Prueba exacta de Fisher; ES: estadísticamente significativo; NS: estadísticamente no significativo.

http://www.siic.info

Resultados

Se incluyeron 237 pacientes con edades entre 28 y 82 años (X = 54.5) que aceptaron participar en el estudio, y fueron divididos en dos grupos: 72 pacientes con síntomas de IVU y 165 sin síntomas.

Tabla 2. Relación entre la presencia de microorganismos aislados de vías urinarias y los factores de riesgo analizados.

Microorganismo	Factor		Total	Cultivo positivo	Porcentaje	Valor de significación
Candida spp.	IVU previas	Presencia	114	9	7.9	0.042
		Ausencia	123	3	2.4	*ES
	Tratamientos Previos	Sí	100	9	9	0.014
		No	137	3	2.2	ES
Gramnegativos	Sexo	Masculino	71	1	1.4	0.001
		Femenino	166	28	16.9	ES
G. vaginalis	Sexo	Masculino	71	1	1.4	0.019
		Femenino	166	17	10.2	ES
	IVU previas	Presencia	110	13	11.8	0.022
		Ausencia	127	5	3.9	ES
	Tratamientos Previos	Sí	97	12	12.4	0.021
		No	140	6	4.3	ES
Totales	Sexo	Masculino	72	5	7.0	0.001
		Femenino	165	63	38.2	ES
	IVU previas	Presencia	114	45	39.5	0.001
		Ausencia	123	23	18.6	ES
	Tratamientos Previos	Síi	100	41	41.0	0.001
		No	137	27	19.7	ES

Prueba estadística: Chi cuadrado con V de Cramer.
ES: Estadísticamente significativo.

La prevalencia total de bacteriuria fue de 28.7%, se obtuvieron 39 (54.2%) cultivos positivos de pacientes sintomáticos y 29 (17.6%) de pacientes asintomáticos. Se encontraron diferencias estadísticas significativas entre pacientes sintomáticos y asintomáticos para el total de especies de *Candida,* de enterobacterias, para *G. vaginalis* y para el total de casos positivos. No se presentaron cultivos mixtos, el porcentaje de cultivos contaminados y que fue necesario repetir fue de 5.2%. Tanto para pacientes sintomáticos como asintomáticos, *E. coli* fue el microorganismo más común –con 20 casos y 29.4% del total de casos positivos–, seguido de G. vaginalis con 18 casos, y el 26.5% del mismo total. Estos resultados se presentan en la Tabla 1.

Para asociar la presencia de los diferentes microorganismos con los factores de riesgo estudiados se utilizó el total de la población: para *Candida* spp. se encontró asociación con la existencia de IVU previas (p = 0.042) y con tratamientos previos (p = 0.014); para bacterias gramnegativas se encontró asociación con el sexo (p = 0.001); para grampositivos no se encontró asociación con ninguna de las variables estudiadas, y para *G. vaginalis* se encontró asociación con el sexo (p = 0.019), IVU previas (p = 0.022) y con tratamientos previos (p = 0.021). Al efectuar el mismo análisis, pero con el total de los microorganismos estudiados, se encontró asociación con el sexo de los pacientes (p = 0.001), con IVU previas (p = 0.001) y con tratamientos previos (p = 0.001). Estos resultados se presentan en la Tabla 2.

Con respecto a los valores de sensibilidad y especificidad para relacionar la presencia de los microorganismos con los principales signos y síntomas asociados a IVU, la mayor sensibilidad para *Candida* spp. se presentó con disuria y urgencia, con el 58%, mientras que la mayor especificidad se presentó con incontinencia urinaria, con el 79%. Para los microorganismos gramnegativos la mayor sensibilidad se encontró relacionada a disuria y urgencia, con el 48.2%, mientras que la mayor especificidad fue con incontinencia urinaria con 81.7%. Para bacterias grampositivas la mayor sensibilidad se encontró con disuria, polaquiuria y urgencia, con el 66.6%, y la mayor especificidad fue con incontinencia, con el 78.1%. Para *G. vaginalis* la sensibilidad más alta se presentó con disuria y polaquiuria (61.1%), mientras que la incontinencia tuvo el valor de especificidad más alto (79.9%). Para todos los casos positivos los datos de sensibilidad y especificidad más altos se hallaron asociados a la presencia de polaquiuria, 88.2% para la primera y 92.9% para la segunda.

Con respecto a la tira reac-tiva, al analizar los dos principales parámetros utilizados para el diagnóstico de IVU –la prueba de estereasa leucocitaria y la presencia de nitritos– en términos generales y para todos los microorganismos, se obtuvieron mejores resultados de especificidad que de sensibilidad, principalmente con la prueba de reducción de nitratos a nitritos.

En relación con la lectura del sedimento, se analizó la presencia de leucocitos, de bacterias y de células epiteliales. Para los tres parámetros, y para todos los microorganismos, también se tuvieron mejores resultados de especificidad, remarcándose el 99.4% para el total de cultivos positivos, y el 97.1% para las bacterias gramnegativas, y en lo referente a la sensibilidad, se tuvieron mejores resultados con el recuento de leucocitos y las bacterias gramnegativas (72.4%).

Discusión

En este trabajo se tuvo una prevalencia total de 28.7%. En un estudio previo realizado por nuestro equipo, se informó un 30.8% de cultivos positivos, pero en una población de adultos mayores.[13] Otros autores como Dos Santos y col.,[14] comunicaron 16% de cultivos positivos en 675 pacientes de diversos grupos etarios; Murillo Rojas y col.,[1] refieren 6.3% de prevalencia de IVU, e investigadores de la Sociedad Chilena de Infectología[15] mencionan que del 20 al 22% de los urocultivos tienen resultado positivo.

En relación con los resultados por microorganismo individual, el 5% del total de los pacientes estudiados, y el 17.6% de los casos positivos, correspondieron a los diferentes aislamientos de *Candida* spp.; el 7.6% del total y el 26.5% de los casos positivos fueron de *Gardnerella vaginalis,* mientras que sólo el 8.4% del total de los casos y el 29.4% de los casos positivos correspondieron a Escherichia coli. Estos resultados varían de manera considerable con los reportes de la mayoría de los autores, quienes refieren porcentajes de positividad para *Escherichia coli* que fluctúan desde el 54.1% comunicado por Bonadio y col.,[16] el 67.3% de Hunjak y col.,[17] y hasta el 80% de Alós.[18]

http://www.siic.info

Estas diferencias se pueden entender en función del grupo poblacional de estudio, así como por la búsqueda intencionada de microorganismos como *Candida* spp. y *Gardnerella vaginalis,* los cuales han sido referidos como causales de IVU por diversos autores.[19,20] Lo que evidentemente genera una discrepancia en las frecuencias reportadas y, como consecuencia, un aumento en los porcentajes de positividad de los cultivos, como se observa en este estudio, en donde el 12.6% del total de casos correspondieron a estos microorganismos.

En relación con los factores de riesgo estudiados, tanto para los microorganismos a nivel individual, como para la totalidad, se encontró asociación estadística significativa con el sexo de los pacientes, una historia de IVU previas y de tratamientos previos. Dos Santos y col.[14] y Alós[18] asocian un mayor porcentaje de casos positivos con el sexo femenino. El mismo Alós, también relaciona la presencia de IVU con tratamientos previos. Para el caso concreto de *Candida,* en un estudio previo, nuestro equipo reportó asociación con tratamientos previos e IVU previas,[20] al igual que Colmenares y col.[21] y Bukhary y col.,[22] estos últimos en pacientes hospitalizados, y también refieren la asociación entre candidiuria y tratamientos previos.

Con respecto a los valores de sensibilidad y especificidad para relacionar la presencia de los microorganismos aislados con los principales signos y síntomas asociados a IVU, se tuvo una mayor especificidad que sensibilidad, presentándose una variabilidad en los datos dependiente del microorganismo y del síntoma analizado. Sin embargo, para el total de los cultivos y para la polaquiuria se tuvo una alta sensibilidad (88.2%) y una mayor especificidad (92.9%).

Para que una prueba de cribado se considere válida los índices de sensibilidad y especificidad deben ser superiores al 80%.[23] A excepción de la polaquiuria ya referida, todos los datos se encuentran por debajo del valor mencionado, y aunque se acepta que el diagnóstico de IVU se basa en la presentación clínica de polaquiuria, urgencia y disuria, estos síntomas también pueden presentarse en síndromes como la uretritis, la vaginitis y el síndrome uretral agudo, lo que justifica la baja especificidad.

Con respecto a los resultados presentados y que refieren una baja sensibilidad, pueden ser explicados en función del alto número de pacientes con diagnóstico de IVU asintomática, al no cumplir con los criterios de Gray ya referidos en la metodología.

De los pocos estudios publicados en la literatura que analizan la asociación entre la sintomatología urinaria y la presencia de IVU, según el diagnóstico positivo del cultivo, destaca el de Medina-Bombardó y col.,[24] quienes refieren una mayor sensibilidad que especificidad, pero su población fue exclusiva de pacientes femeninas, lo que condiciona un mayor número de falsos positivos.

En relación con el uso de los parámetros utilizados en el examen general de orina para diagnosticar IVU, y en función del criterio mencionado con anterioridad, para todos los microorganismos y el total, las pruebas de leucocitos y nitritos tienen una buena especificidad, no así sensibilidad. En una revisión llevada a cabo por Whiting y col.,[25] en la que se realizó un metanálisis de 38 trabajos, los autores refieren para la prueba de nitritos una sensibilidad con un intervalo entre 16.2% y 88.1%, y una especificidad entre el 75.6% y el 100%, mientras que para leucocitos se tuvo una sensibilidad con intervalos del 37.5% al 100% y una especificidad del 69.3% al 97.8%. Esto es, la mayoría de los autores mencionan que la presencia de nitritos en la orina muestra alta sensibilidad con baja especificidad, lo que se puede interpretar como que cuando hay nitritos es muy probable la existencia de IVU, pero su ausencia apenas la discrimina. En este estudio, más del 50% de los casos positivos se asociaron a microorganismos que no reducen los nitritos, lo que refuerza lo anterior.

La prueba de la estereasa leucocitaria presenta mejor sensibilidad que los nitritos, a expensas de una pérdida de especificidad; sin embargo, y al igual que el anterior, un porcentaje alto de cultivos positivos en este trabajo fue de microorganismos que se acepta no producen un alza de leucocitos, como sucede con *Gardnerella vaginalis.*[26,27]

En referencia a la lectura del sedimento, y en particular al recuento de leucocitos, se tuvo una mayor sensibilidad que con la prueba de estereasa leucocitaria de la tira reactiva. En el mismo metanálisis de Withing y col.,[25] ya citado, se informa para piuria una sensibilidad con intervalos de 36.6% al 96%, y una especificidad del 31.5% al 100%. Y para bacterias, una sensibilidad de 52.4% al 100%, y una especificidad del 40% al 99.7%. En un estudio más reciente, Ochoa Sangrador y col.[28] comunican para piuria una sensibilidad de 77% y una especificidad de 89%.

Las marcadas diferencias comunicadas en los diferentes estudios podrían estar dadas, como ya ha sido referido con anterioridad, por el tipo de microorganismo aislado o como lo refieren Mc Gilliway y col.,[29] la validez de este parámetro se reduce de manera importante, si la orina se ha recogido con una técnica no estéril.

Conclusiones

La diversidad de los resultados informados tanto en la prevalencia de microorganismos aislados, como en la utilidad de las pruebas diagnósticas, y que es confirmada en este trabajo, depende en buena medida de las características de la población en estudio (edad, sexo, etc.), y de los medios de cultivo utilizados para la búsqueda y aislamiento de los microorganismos.

Aunque la técnica del examen general de orina es rápida y económica, el diagnóstico de IVU debe ser realizado a través de un cultivo microbiológico y, por la misma razón, el tratamiento no debe aplicarse sobre una base empírica que favorezca las resistencias a los antimicrobianos.

Copyrigth © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2009
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

1. Murillo-Rojas OA, Leal-Castro AL, Eslava-Schmalbach JH. Using antibiotics in urinary tract infection in a first level of attention health care unit in Bogotá, Colombia. Rev Salud Pública 8:170-181, 2006.
2. Gallardo Luna MG, Magaña Aquino M, Andrade Rodríguez HJ, Jiménez de la Torre MJ, Sánchez Álvarez K, Fragoso Morales LE. Resistencia a fármacos empleados en infección de vías urinarias en pacientes de primer contacto en una unidad de medicina familiar del IMSS. Enf Inf Microbiol 28:13-18, 2008.

Los descongestivos orales no parecen tener efectos negativos sobre la gestación

Maternal use of oral decongestants and delivery outcome

Bengt Källén, Columnista Experto de SIIC
MD, PhD Tornblad Institute, University of Lund, Lund, Suecia

Abstract

The study extends a previous investigation on the use of oral decongestants during pregnancy with another 1 000 women (1 017 infants) who reported the use of such drugs in early pregnancy and 1 125 women (1 145 infants) who had such drugs prescribed later in pregnancy. The results on the beneficial delivery outcome after late use of the drugs with a reduced rate of preterm birth and low birth weight were verified and it was also shown that the rates of large-for-gestational age and heavy infants were increased. After early use of such drugs, no increased risk of congenital malformation was seen and previously published data on an association with certain malformations, thought to be due to vascular disruption, could not be supported. It is suggested that pregnancy rhinitis as an indication for the use of oral decongestants could be associated with a well functioning placenta and a good delivery outcome.

Key words: oral decongestants, preterm birth, low birth weight, congenital malformations

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

Resumen

El presente estudio es la extensión de una investigación previa sobre el uso de descongestivos orales durante el embarazo, en la que se incorporan 1 000 nuevas mujeres (1 017 hijos) que informaron haber utilizado esas drogas durante la fases tempranas del embarazo y 1 125 mujeres (1 145 hijos) a quienes les fueron prescritas esas drogas en un etapa tardía. Se verificaron los efectos beneficiosos sobre el parto, luego del uso tardío de las drogas, con una tasa reducida de nacimientos prematuros y bajo peso al nacer y también se mostró que se incrementaban las tasas de recién nacidos de mayor tamaño para la edad y de mayor peso. Luego del uso temprano de estas drogas no se observó ningún incremento en el riesgo de malformaciones congénitas y no se encontró una asociación con ciertas malformaciones que se consideraban debidas a alteraciones vasculares señaladas en publicaciones anteriores. Se sugiere que el uso de descongestivos orales como indicación para la rinitis durante el embarazo podría estar asociado con un buen funcionamiento de la placenta y un buen parto.

Palabras clave: descongestivos orales, nacimiento prematuro, bajo peso al nacer, malformaciones congénitas

Introducción

En una publicación anterior[1] analizamos los resultados del parto de mujeres que habían utilizado descongestivos orales durante el embarazo. No encontramos un incremento en el riesgo de malformaciones congénitas cuando las madres utilizaron esas drogas en las etapas avanzadas del embarazo, hubo una reducción significativa de partos prematuros y de bajo peso al nacer, pero sin efectos demostrables en el crecimiento intrauterino.

Una razón de especial interés para estudiar los descongestivos orales durante el embarazo es el efecto teratogénico que se atribuido a las drogas de esta categoría.[2] Sin embargo, no se observó ese efecto en nuestro estudio previo.

La información se obtuvo de los registros de salud suecos, y era posible que los resultados fueran consecuencia de numerosas pruebas dado que no había ninguna hipótesis acerca de que las drogas de esta categoría pudiesen afectar la duración del embarazo y, por lo tanto, el peso al nacer de los recién nacidos. De forma similar, una estimación demasiado baja para una malformación congénita podría haberse obtenido mediante numerosas pruebas. El fenómeno de las pruebas múltiples se encuentra presente siempre en los análisis de la información de grandes series, no recolectada específicamente para un determinado tema específico de inves-tigación.

Nuestra investigación anterior[1] estuvo basada en 2 474 mujeres que habían utilizado descon-gestivos orales durante las etapas iniciales del embarazo y 1 771 que los utilizaron en etapas más avanzadas. Hemos extendido la base de nuestro estudio con información de 2003-2005 y este escrito mostrará en qué grado se sostienen los hallazgos anteriores.

Material y métodos

El estudio se basó en los datos que se encuentran en el registro médico de natalidad sueco.[4] Este registro existe desde 1973 y cubre la totalidad del país. Incluye información sobre los embarazos, los partos y los recién nacidos. Desde 1982 se basa en las copias de los documentos médicos originales desde la atención prenatal (que prácticamente todas las mujeres hacen y que se realiza sin cargo), el parto (que generalmente se produce en maternidades especializadas) y el examen pediátrico (todos los recién nacidos son examinados por un especialista en pediatría). A partir de 1994, se comenzó a agregar las drogas que utilizaban durante el embarazo. Esta información se obtuvo de las entrevistas con la partera durante la primera visita al sistema de cuidado prenatal (generalmente antes de

Recepción: 7/1/2008 - Aprobación: 30/9/2008
Primera edición: www.siicsalud.com: 3/7/2009
Enviar correspondencia a: Bengt Källén, Tornblad Institute, University of Lund, SE-223 62, Lund, Suecia
Patrocinio: El estudio fue financiado mediante una beca de la fundación Evy and Gunnar Sandberg.

la semana 12) y se complementaba con la información sobre las drogas prescritas durante el cuidado prenatal.[5] Sobre la base de esta información se identificó a las mujeres que informaron el uso de descongestivos orales (ATC código R01B) o les fueron prescritos durante el embarazo. Todas estas mujeres y sus recién nacidos fueron comparados con todas las mujeres y sus recién nacidos en el registro. Se utilizaron las siguientes variables:

- año del parto
- edad materna: en años sin fraccionar, dividida en períodos de cinco años (≤ 20, 20-24, etc.)
- cantidad de partos: definida como el número de hijos anteriores +1. La cantidad de partos 1 significa entonces que es el primer parto de la mujer. La cantidad de partos fue dividida en 1, 2, 3, ≥ 4
- tabaquismo materno en la etapas tempranas del embarazo: obtenido durante la entrevista con la partera y dividido en: desconocido, ninguno, ≤ 10 y ≥ 10 cigarrillos por día
- número de abortos previos: obtenido de la entrevista con la partera y divididos en 0, 1, 2, ≥ 3
- peso y altura maternos antes del embarazo: con lo que se obtuvo el índice de masa corporal (IMC) dividido en desconocido, ≤ 19.8, 19.8-25.9 (normal) y ≥ 26
- duración del embarazo: estimada principalmente mediante ecografía en el segundo trimestre. Parto pretérmino: ≤ 37 semanas completas; analizado sólo para partos únicos
- diagnóstico materno de diabetes
- nacimientos múltiples
- sexo del recién nacido
- peso del recién nacido: bajo peso, ≤ 2 500 g; alto peso, ≥ 4 500 g. Analizado sólo para partos únicos.
- pequeño para la edad gestacional (PEG) y grande para la edad gestacional (GEG): basado en las curvas de crecimiento específicas para paridad y sexo;[6] analizado sólo para partos únicos
- malformaciones congénitas: identificadas en el registro médico de nacimientos, en el registro de malformaciones congénitas, o en el registro de altas hospitalarias; se realizó la vinculación entre los registros mediante el número de identificación personal que posee cada individuo que vive en Suecia
- entre las malformaciones congénitas, se estudio un subgrupo del que se excluyeron las siguientes condiciones clínicas frecuentes y leves: ductus arterioso permeable en recién nacidos prematuros, apéndice preauricular, testículo no descendido (sub)luxación de cadera, anquiloglosia, arteria umbilical única, nevos

Para los fines estadísticos se utilizó el procedimiento de Mantel-Haenszel para estimar el riesgo relativo (RR) y los intervalos del confianza 95% (IC 95%) fueron determinados mediante la técnica de Miettinen. Se realizaron ajustes por año de nacimiento, edad materna, cantidad de partos, tabaquismo e IMC. Cuando los números eran bajos, en cambio, se comparó el número de casos observados con el número de esperados, estimado luego de los mismos ajustes de la población. La relación observado/esperado representa un riesgo relativo (RR) y su IC 95% fue determinado mediante la distribución exacta de Poisson (software Saber, CDC, Atlanta, EE.UU.).

Resultados

Identificamos 1 000 mujeres (1 017 recién nacidos) que informaron haber usado descongestivos orales en las etapas tempranas del embarazo y 1 121 (1 145 recién nacidos) que los usaron en etapas avanzadas. Por su parte, 117 mujeres (117 recién nacidos) utilizaron las drogas tanto en la fase temprana como en la tardía.

Tabla 1. Algunas características de los recién nacidos luego del uso materno de descongestivos orales luego del primer trimestre. El riesgo relativo (RR) de Mantel-Haenszel con intervalos de confianza de 95% (IC 95%) fue ajustado por año de nacimiento, edad materna, número de partos, tabaquismo e índice de masa corporal. Para las muertes perinatales, la tasa de riesgo se da como número observado/esperado con IC 95% basados en la distribución de Poisson. Los RR estimados son presentados de manera separada para los nuevos datos y para la población, de nuestra información previamente publicada.[1] «Total» se refiere a los recién nacidos con información sobre la duración del embarazo, peso al nacer, etc.

Tabla 1 A. Número de recién nacidos en el material de 2003-2005.

	Expuestos		Población	
	Resultados	Total	Resultados	Total
Prematuros	39	1 096	14 716	288 354
< 2 500 g	23	1 094	9 269	287 873
≥ 4 500 g	71	1 094	11 619	287 873
PEG	19	1 093	6 085	287 623
GEG	96	1 093	17 537	287 623
Muertes perinatales	4	1 145	1 484	297 294

PEG: pequeño para la edad gestacional; GEG: grande para la edad gestacional.

Tabla 1 B. Riesgo relativo para los dos períodos del estudio separados y en conjunto.

	1995-2002		2003-2005		1995-2005	
	RR	IC 95%	RR	IC 95%	RR	IC 95%
Prematuros	0.68	0.52-0.88	0.77	0.56-1.07	0.73	0.60-0.93
< 2 500 g	0.53	0.37-0.77	0.76	0.50-1.15	0.64	0.48-0.84
≥ 4 500 g	1.21	0.99-1.49[a]	1.47	1.16-1.88	1.32	1.16-1.50
PEG	0.71	0.47-1.08	1.02	0.65-1.61	0.86	0.63-1.17
GEG	1.37	1.17-1.61[a]	1.24	1.00-1.53	1.32	1.16-1.50
Muertes perinatales	0.53	0.22-1.25	0.84	0.23-2.16	0.78	0.43-1.41

[a] Esta información no es presentada en nuestra publicación previa[1].

En Suecia se utilizaron exclusivamente dos descongestivos orales durante el lapso del estudio: fenilpropanolamina (en una droga combinada con cinarizina) y seudoefedrina (combinada con dexbromfeniramina). La fenilefedrina no se encontraba disponible en Suecia. De las 1 000 mujeres que usaron las drogas tempranamente en el embarazo, 972 informaron que fue fenilpropanolamina sola; fenilpropanolamina y cinarizina en 26, y sólo dos informaron seudoefedrina. Entre las 1 121 a las que se les prescribieron esas drogas durante el embarazo avanzado, 1 091 usaron fenilpropanolamina sola, 27 fenilpropanolamina con cinarizina, 2 seudoefedrina y 1 utilizó seudoefedrina y fenilpropanolamina.

De las 1 000 mujeres que utilizaron las drogas tempranamente en el embarazo, 145 también usaron drogas indicadas para la alergia (antiasmáticos, glucocorticosteroides sistémicos o antihistamínicos), 296 no usaron esas drogas pero utilizaron algunas que indican la presencia de infecciones respiratorias (antibióticos o antitusivos). Estos porcentajes (15 y 30) concuerdan con los descritos en nuestra publicación anterior (13 y 31). No hubo diferencias significativas en la distribución entre ambas muestras (chi cuadrado = 1.7 en 2 d.f.).

Sólo tres de las mujeres a las que les fueron prescritos descongestivos orales tenían diabetes; una utilizó las drogas en la etapa temprana y dos en la tardía: los números esperados eran 2.4 y 2.5, respectivamente.

La Tabla 1 muestra la duración del embarazo y el peso de los recién nacidos únicos luego del uso tardío de descongestivos comparados con la población. Se brindan los datos de riesgo correspondientes de nuestra anterior publicación a los fines comparativos. Como no se observan francas diferencias en el riesgo relativo, son analizados de manera conjunta para obtener las mejores estimaciones posibles. Se puede observar que el riesgo de parto prematuro y de bajo peso al nacer está significativamente reducido y que el riesgo para recién nacidos de alto peso aparece incrementado. No se encontró un efecto significa-

tivo en el riesgo de PEG, pero sí un aumento de la probabilidad de GEG y de recién nacidos pesados. La tasa de muertes perinatales es baja, pero esto puede ser aleatorio.

Entre los 3 489 recién nacidos (1995-2005) expuestos a descongestivos orales en la etapa temprana del embarazo, 1 782 eran de sexo masculino y 1 707 del femenino, lo que da una relación entre sexos de 1.04 (IC 95% 0.98-1.12). Los números correspondientes a los expuestos en la fase avanzada fueron 1 478 y 1 477, respectivamente; relación entre sexos 1.00 (IC 95% 0.93 -1.08). Ambas son ligeramente bajas pero los intervalos de confianza para ellas incluyen la relación entre sexos normal de 1.06.

Tabla 2. Número de recién nacidos observados y esperados con malformaciones específicas luego del uso materno en etapas tempranas del embarazo (1995-2005). Los números esperados son estimados de la población luego de ser ajustados por año de nacimiento, edad materna, cantidad de partos, tabaquismo y número de abortos previos. La tasas de riesgo (TR) son cocientes entre los números observados y esperados y los intervalos de confianza del 95% (IC 95%) se basan en las distribuciones exactas de Poisson.

Malformación congénita	Número en la población	Luego de la exposición a descongestivos orales			
		Observado	Esperado	TR	IC 95%
Defectos en el tubo neural	711	2	2.4	0.8	0.1-3.0
Hidroencefalia/porencefalia	103	0	0.3	0.0	0.0-11.9
Malformación ocular	1 099	2	3.9	0.5	0.1-1.8
Malformación oído	2 280	12	7.9	1.5	0.8-2.6
Fisura orofacial	2 491	4	8.3	0.5	0.1-1.2
Cualquier defecto congénito cardíaco	1 207	37	42.5	0.9	0.6-1.2
DTV o DTA	6 125	22	21.8	1.0	0.6-1.5
Defectos cardíacos sin especificar	1 259	5	4.6	1.3	0.5-2.8
Atresia esofágica	415	0	1.4	0.0	0.0-2.7
Atresia intestino delgado	350	1	1.1	0.0	0.0-5.1
Atresia anal	492	0	1.7	0.0	0.0-2.2
Estenosis pilóricas	764	6	2.4	2.7	1.0-5.9
Hernia diafragmática	268	1	1.0	1.0	0.0-5.7
Defecto pared abdominal	339	2	1.0	1.9	0.2-7.0
entre ellas, gastrosquisis	170	1	2.3	0.4	0.0-2.4
Hipospadias	3 349	6	11.4	0.5	0.2-1.2
Malformación renal grave	708	1	2.3	0.4	0.0-2.4
Craneosinostosis	626	1	2.3	0.4	0.0-2.4
Defecto por reducción de extremidad	712	1	2.4	0.4	0.0-2.3
(Sub) luxación de cadera	6 251	21	22.4	0.9	0.6-1.4
Polidactilia/sindactilia	2 230	10	8.2	1.2	0.6-2.2
Pie equinovaro	1 619	1	6.5	0.2	0.0-1.0

De los 1 017 recién nacidos cuyas madres habían utilizado descongestivos orales durante la etapa temprana del embarazo, se identificaron malformaciones congénitas en 28 de ellos (2.8%). Luego del ajuste por año de nacimiento, edad materna, cantidad de partos, tabaquismo y número de abortos previos, se encontró un RR de 0.68 (IC 95% 0.47-0.99). En nuestra investigación previa, entre 2 474 recién nacidos se encontraron 117 que presentaron malformaciones (4.7%), lo que brinda un RR de 0.96 (95% CI 0.80-1.16). La estimación de riesgos no difiere significativamente pero sí los porcentajes de malformaciones, debido a un seguimiento más corto en la nueva muestra. Para el período completo, el RR es 0.90 (IC 95% 0.76-1.07).

Luego de la exclusión de un número malformaciones comunes y clínicamente menos significativas (véase Material y métodos), el RR para el período completo es 0.85 (IC 95% 0.69-1.04).

La Tabla 2 muestra el número de recién nacidos con algunos tipos de malformaciones específicas. Los números esperados son estimados luego del ajuste por año de nacimiento, edad materna, cantidad de partos, tabaquismo y número de abortos previos. Como se puede ver en la Tabla, solamente una condición muestra un aumento significativo del riesgo: la estenosis pilórica en seis casos. Como muchas condiciones fueron estudiadas, este exceso puede ser aleatorio.

El recién nacido con estenosis/atresia del intestino delgado tenía también una malformación del duodeno y mala rotación intestinal. La malformación del duodeno fue probablemente una estenosis resultado de una banda duodenal, como también la mala rotación del intestino. Dos recién nacidos tenían defectos de la pared intestinal: uno tenía onfalocele, el otro gastrosquisis. Sólo después de 1997 surgió un código específico, debido a ello la estimación de riesgo se basó en el período 1997-2005.

Existe un 50% de exceso de malformaciones de oído que podrían ser aleatorias. Entre los 12 casos, nueve tuvieron papilomas preauriculares (uno combinado con hipospadias), dos tenían orejas prominentes; uno presentaba una malformación no especificada de oído. Por lo tanto, al menos 11 fueron anomalías menores.

El Apéndice 1 enumera los individuos, en el nuevo grupo de datos, que presentaron malformaciones congénitas identificadas luego de la exposición a descongestivos orales en etapas tempranas del embarazo. Existe una tabla similar para el material publicado previamente.[1]

Discusión

Este estudio es el seguimiento de otro publicado previamente,[1] en el que se utilizó la misma metodología y las

Apéndice 1. Lista de malformaciones congénitas identificadas en el nuevo grupo de información.

Malformación	Número
Mayor (n = 20)	
Defecto del tabique auricular	2
Defecto del tabique ventricular	2
Defecto del tabique ventricular + coartación de aorta	1
Defecto de almohadilla endocárdica + mala rotación del intestino	1
Estenosis de la válvula pulmonar	1
Aneurisma arteriovenoso	1
Fisura media del paladar	2
Fisura media del paladar + onfalocele	1
Estenosis pilórica	1
Estenosis pilórica + defecto cardíaco sin especificar	1
Hipospadia, peniana-escrotal	1
Hipospadia, no especificada	1
Polidactilia del pulgar	1
Polidactilia mano + nevo	1
Polisindactilia	1
Síndrome de Down con defecto del tabique auricular y el ventricular	1
47, XYY	1
Menores (n = 8)	
Papiloma preauricular	1
Malformación no especificada del oído	1
Testículo no descendido	1
(Sub) luxación de cadera	4
Malformación no especificada de la piel	1

mismas variables de exposición y de resultados. La razón del estudio de seguimiento es comprobar en el nuevo material las observaciones realizadas en la primera investigación, y también incrementar el tamaño de la muestra. En todos los estudios sin una hipótesis previa pueden aparecer falsas asociaciones debido a valoraciones múltiples y cualquier resultado debe ser siempre constatado mediante nuevos grupos de datos. Esto puede hacerse mediante un estudio completamente independiente o una nueva muestra del mismo sistema de recolección de información, como el utilizado en el primer estudio.

Este problema puede ser ilustrado mediante el hallazgo[5] de la asociación entre el uso de loratadina e hipospadias del recién nacido en el registro que no pudo ser verificado en el seguimientos durante varios años[8] y que probablemente fueran resultado de valoraciones múltiples.

En el presente estudio se verificaron los resultados del primero y el material se incrementó en aproximadamente un 50%. Habíamos observado previamente que la utilización materna de descongestivos orales en las etapas tardías del embarazo tenía un efecto de reducir el riesgo de recién nacidos prematuros y bajo peso al nacer. Esto fue confirmado en el nuevo estudio, mientras que la previamente señalada (pero no estadísticamente significativa) reducción del PEG no se verificó, y el análisis del material total no muestra ese efecto. En contraste, se observó un aumento en las tasas de recién nacidos GEG y de recién nacidos pesados; estas variables no fueron informadas en la publicación previa, pero en un nuevo análisis del material verificó esta observación. La diabetes materna es una causa común de recién nacidos grandes pero no hubo una asociación entre la diabetes materna y el uso de descon-gestivos orales.

No hubo signos de incremento en el riesgo de malformaciones congénitas en los recién nacidos luego del uso materno de descongestivos orales en los primeros estadios del embarazo. En realidad, el riesgo de malformaciones congénitas fue ligeramente disminuido en ambas muestras y cuando se analizaron en forma conjunta se observó una ligera reducción del riesgo, si bien no fue estadísticamente significativa.

Todos estos efectos aparentemente benéficos en el resultado de los partos por el uso de descongestivos orales en las embarazadas puede ser debido al uso materno de estas drogas en los cuadros de rinitis durante el embarazo, tal como se discute con cierta amplitud en nuestra publicación anterior,[1] y se asemejan a los efectos observados con las drogas que se indican para náuseas y vómitos durante el embarazo[9] que podrían estar relacionados con una buena función de la placenta.[10] Con náuseas y vómitos durante el embarazo hay un exceso de fetos femeninos; esto también es señalado en el presente estudio, pero no llegó a tener significación estadística.

Por otra parte, si no son específicamente buscados, los efectos sobre malformaciones congénitas infrecuentes o resultados no deseados pueden permanecer ocultos. En un estudio prospectivo anterior,[11] se encontró una asociación entre malformaciones oculares y auditivas y el uso materno de fenilpropanolamina. Ninguno de esos grupos de malformaciones presentó un incremento significativo en la investigación actual. El punto estimado de riesgo para una malformación otológica era de 1.5 pero entre 12 casos, al menos 11 fueron condiciones leves, principalmente papiloma preauricular.

Esta posibilidad fue señalada en algunos estudios de casos y controles resumidos por Werler,[2] que se concentraba sobre la seudoefedrina, pero que también resumía información sobre fenilpropanolamina. Esta información fue recolectada principalmente en los EE.UU., donde aparentemente existe un alto consumo de descongestivos orales, y son de venta libre. En contraste, en Suecia esas drogas son de venta bajo receta y no son muy utilizadas actualmente. Se ha sugerido en EE.UU. que el 8% de las mujeres embarazadas han utilizado descongestivos orales durante el primer trimestre,[12] esto presenta un fuerte contraste sobre la tasa de uso de 1:280 para cualquier descongestivo oral que encontramos en nuestra investigación, aun en el caso que hubiera ocurrido cierta subvaloración.

La baja tasa de uso en Suecia dificulta la demostración de asociaciones con malformaciones infrecuentes. El estudio de Werler y col.[12] estuvo basado en 206 casos de gastrosquisis con 35 expuestos a la seudoefedrina y con un RR de 1.8. En nuestro estudio hubo un solo caso de gastrosquisis en un recién nacido expuesto, en 170 casos totales, y el límite superior de confianza del riesgo estimado de 0.4 es 2.4, el cual contiene el estimado del estudio de Werler y col.

Hubo otras dos condiciones asociadas con el uso de seudoefedrina en la revisión de Werler:[2] atresia del intestino delgado y microsomía hemifacial. En el total del presente material observamos un solo caso: una estenosis/atresia del duodeno con mala rotación intestinal, lo más probable es que la malformación del duodeno haya sido debida a la banda duodenal causada por la mala rotación y la malformación no es equivalente a la atresia del intestino delgado estudiada por Werler.[13] En esa investigación se incluyeron 129 casos de atresia del intestino delgado, de los cuales 29 estuvieron expuestos a la seudoefedrina o a la fenilpropanolamina. En la presente investigación hubo 350 casos con uno solo expuesto. Nuevamente, el intervalo de confianza incluye el riesgo estimado del estudio de Werler y col.[13] sobre seudoefedrina.

En la revisión de Werler,[2] una tabla (la número 5) enumera los defectos que han sido atribuidos a la así llamada alteración vascular. En el presente material sólo tres recién nacidos presentan alguna de esas condiciones y el número esperado de la población es 10.9, RR = 0.3, IC 95% 0.1-0.8. Esto habla en contra de la asociación general entre el uso de descongestivos por vía oral y defectos debidos a alteraciones vasculares.

El concepto de alteración vascular se utiliza con frecuencia a partir de especulaciones teóricas. De esa manera, por ejemplo, se ha postulado que la gastrosquisis es el resultado de la alteración del segmento proximal de la arteria onfalomesentérica.[14] En una discusión minuciosa reciente sobre la patogénesis de la gastrosquisis esta hipótesis es rechazada debido a que está basada en un error de comprensión de la embriología vascular.[15] También existen dudas sobre la patogénesis a partir de la alteración vascular para la atresia del intestino delgado. Es posible que esos mecanismos puedan suceder y no necesariamente durante el primer trimestre, pero algunas semejanzas en la epidemiología con la atresia de esófago y con la anal indican que muchas de estas malformaciones pueden ser debidas a perturbaciones tempranas en el rudimento intestinal.[16]

En conclusión, nuestras observaciones previas sobre el efecto beneficioso en los resultados del parto luego del uso materno de descongestivos orales en la fase tardía del embarazo son apoyadas por nueva información. Luego

de la exposición temprana a esas drogas, no se observa un aumento en la tasa general de malformaciones congénitas y no existen pruebas que apoyen una asociación con defectos supuestamente debidos a alteraciones vasculares.

Copyrigth © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2009
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

1. Källén B, Otterblad Olausson P. Use of oral decongestants during pregnancy and delivery outcome. Amer J Obst Gynecol 194:480-485, 2006.
2. Werler MM. Teratogen update: pseudoephedrine. Birth Def Res (Part A) 76:445-452, 2006.
3. Källén B. Methodological issues in the epidemiological study of the teratogenicity of drugs. Cong Anomal 45:44-51, 2005.
4. National Board of Health and Welfare. Centre for Epidemiology. The Swedish Medical Birth Register - a summary of content and quality. (Accessed January 7, 2008 at www.sos.se/FULLTEXT/112/2003-112-3/2003-112-3.pdf).
5. Källén B, Otterblad Olausson P. Monitoring of maternal drug use and infant congenital malformations. Does loratadine cause hypospadias? Int J Risk Safety Med 14:115-119, 2001.
6. Källén B. A birth weight for gestational age standard based on data in the Swedish Medical Birth Registry, 1985-1989. Europ J Epidemiol 11:601-606, 1995.
7. National Board of Health and Welfare. Centre for Epidemiology. Registration of congenital malformations in Swedish health registers. (Accessed January 7, 2008 at (www.socialstyrelsen.se/Publicerat/2004/5120/2004-112-1.htm).
8. Källén B, Otterblad Olausson P. No increased risk of infant hypospadias after maternal use of loratadine in early pregnancy. Int J Med Sci 3:106-107, 2006.
9. Asker C, Norstedt Wikner B, Källén B. Use of antiemetic drugs during pregnancy in Sweden. Eur J Clin Pharmacol 61:899-906, 2005.
10. Huxley RR. Nausea and vomiting in early pregnancy; its role in placental development. Obstet Gynecol 95:779-792, 2000.
11. Heinonen OP. Sloane D, Shapiro S. Birth defects and drugs in pregnancy. Publishing Sciences Group, Inc. Littleton, Mass, 1977.
12. Werler MM, Mitchell AA, Hernandez-Diaz S, Honein MA. Use of over-the-counter medications during pregnancy. Am J Obst Gynecol 193:771-777, 2005.
13. Werler MM, Sheehan JE, Mitchell AA. Maternal medication use and risks of gastroschisis and small intestinal atresia. Amer J Epidemiol 155:26-31, 2002.
14. Hoyme HE, Higginbottom MC, Jones KL. The vascular pathogenesis of gastroschisis: Intrauterine interruption of the omphalomesenteric artery. J Pediatr 98:228-231, 1981.
15. Feldkamp ML, Carey JC, Sadler TW. Development of gastroschisis. Review of hypotheses, a novel hypothesis, and implications for research. Amer J Med Genet (Part A) 143A:639-652, 2007.
16. Harris J, Källén B, Robert E. Descriptive epidemiology of alimentary atresia. Teratology 52:15-29, 1995.

Asociación de factores de riesgo coronario en la ancianidad. Estudio AFRICA

Association of coronary risk factors in old age. AFRICA study

Carlos Alberto Paterno, Columnista Experto de SIIC
Direttore Sanitario del Centro de Cardiologia Clinica e Strumentale Dr. Paolo Telesforo, Foggia, Italia

Cecilia Inés Cornelio, Cátedra de Salud Pública, Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina
Juan Carlos Giménez, Hospital Pirovano, Buenos Aires, Argentina

Abstract
We carried out a multicenter cross-sectional study in Argentina to investigate the prevalence of behavioral and other risk factors for coronary risk diseases in patients aged 90 years or more, and to study the association between risk factors and longevity. Data was collected on 322 individuals aged 90 years or more, 47% of whom had a family history of longevity. The majority ate meals comprising mainly fruit, milk and vegetables every day and half of the participants drank a moderate amount of red wine. On average, their body mass index was normal and they regularly took some form of physical activity. Generally, diabetes mellitus was associated with obesity. The onset of arterial hypertension occurred at the high average of 72 years. Few were found to be current smokers. Few individuals had two concurrent risk factors, and even fewer had three concurrent major coronary risk factors.

Key words: cardiovascular epidemiology, coronary risk factors, old age

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

Resumen
Se diseñó un estudio epidemiológico transversal multicéntrico, en Argentina, con el objetivo de conocer la prevalencia de las conductas y de los factores de riesgo para la enfermedad coronaria en pacientes de 90 años o mayores, así como conocer la posible agregación de estos factores y observar qué hallazgos estarían asociados con la longevidad. Se encuestó a 322 ancianos de 90 años o más, de los que el 47% tenía familiares longevos. La mayoría consumía frutas, lácteos y verduras y aproximadamente la mitad bebía vino tinto. Predominó un índice de masa corporal normal y realizaban actividad física con regularidad. La diabetes mellitus se asoció con la obesidad. La hipertensión arterial se observó a una edad de comienzo muy alta (72 años). Se halló un escaso porcentaje de fumadores. La agregación de dos factores de riesgo fue poco frecuente, y aun menor que se asociaran tres de ellos. En conclusión, la población de edad muy avanzada en nuestro medio presentaba características que indican que hay a la vez un componente genético y factores ambientales favorecedores de longevidad.

Palabras clave: epidemiología cardiovascular, factores de riesgo coronario, ancianidad

Introducción

La aterosclerosis es una enfermedad fundamentalmente clínica, con las características de ser inflamatoria, crónica y progresiva, que se genera desde la primera década de la vida, y que evoluciona según la herencia, la exposición a los diversos factores de riesgo coronario, el medio ambiente y el estilo de vida, manifestándose sintomáticamente alrededor de la cuarta década; con un arco de expresión clínica que va desde la muerte súbita e inesperada hasta las largas alternativas de estudios médicos de alta complejidad e intervenciones quirúrgicas paliativas que permitirían un tiempo extra para instaurar una terapéutica farmacológica clínica más específica.

El control de los ya reconocidos factores de riesgo para la enfermedad aterosclerótica (EA) y la adopción de estilos de vida saludables, con la probable protección de ciertos factores genéticos, podría contribuir a obtener longevidad con mejor calidad de vida.

Los motivos por los cuales hoy es posible llegar a edades límite de la biología humana serían la suma del progreso tecnológico aplicado al bienestar cotidiano, tanto en el ámbito familiar como laboral, así como el desarrollo de la industria de la medicina instaurados en la Salud Pública. Por ejemplo, en Inglaterra, según el *Department of Health,* se espera un incremento del 50% de la población de 80 a 90 años entre 1995 y 2050.

El control de los factores de riesgo coronario es uno de los objetivos de la epidemiología con el fin de establecer programas de rehabilitación cardíaca. Los longevos no son una excepción, ya que la mayoría de dichos factores continúan teniendo valor predictivo y su tratamiento reduce el riesgo cardiovascular.[1] La enfermedad prevalente de las personas ancianas en la sociedad occidental, aterosclerosis coronaria, se presenta hasta en el 60% de los individuos.

Hoy es un desafío llegar a conocer las razones por las cuales algunos individuos llegan a la décima década de la vida con independencia personal y escasa dependencia social. El aumento del promedio de vida de las poblaciones es un fenómeno social con trascendencia sanitaria y económica de relevancia.

Este estudio se estructuró con la intención de conocer la prevalencia, identificar y describir las características epidemiológicas de los factores heredofamiliares, conductas y hábitos que serían protectores de la salud y cuáles de ellos o sus asociaciones serían de riesgo para la EA, y que sus interrelaciones permitan o no, sobrepasar los 90 años de vida, física y psíquicamente en una forma exitosa a individuos autoválidos.

Recepción: 4/2/2007 – Aprobación: 14/9/2008
Primera edición, www.siicsalud.com: 13/3/2009
Enviar correspondencia a: Dr. Carlos Alberto Paterno. Carlos Alberto Paterno, Centro Médico Diagnóstico Dr. Paolo Telesforo, 71100, Foggia, Italia
carlos_paterno@tiscali.it
Reconocimiento: A los médicos investigadores, por su desinteresada colaboración en este estudio epidemiológico: Caravello O, Carli A, Cuba J, Duclós R, Giménez J, Guzmán L, Hadid M, Ingaramo R, Lijteroff G, Locati S, Martino A, Mora M, Paterno C, Pautasso J, Perret R, Riganti V, Ruffa R, Ruggiero M.

Material y métodos

Se diseñó este estudio epidemiológico de tipo trasversal, multicéntrico, desarrollado por el Comité de Epidemiología y Prevención Cardiovascular de la Sociedad de Cardiología de Buenos Aires con el auspicio del comité homónimo de la Federación Argentina de Cardiología y el Departamento de Medicina Preventiva del Hospital Dr. Ignacio Pirovano, de Buenos Aires, y la colaboración de la Cátedra de Salud Pública de la Universidad de Buenos Aires.

En este programa intervinieron médicos de 18 centros sanitarios, pertenecientes a la Capital Federal y a cuatro provincias del país: Buenos Aires, Córdoba, Chaco y Chubut.

Durante los años 2000 y 2001 se encuestó a 322 personas longevas de 90 años o más, de ambos sexos, en forma consecutiva, con un cuestionario estandarizado; estas personas no representaban a la población general, concurrían a dependencias públicos o privados para realizar entrevistas médicas de control y poseían una relación médico-paciente normal. Se excluyó la incorporación de los ancianos hospitalizados o incapacitados para su traslado o con hipomnesia significativa, hecho que les hubiera impedido responder adecuadamente el cuestionario.

La relación del tamaño de la muestra (n = 322) con la población de sujetos de más de 90 años (n = 96 041) al momento de la intervención fue de 1:298 (datos de Instituto Nacional de Estadística y Censos [INDEC], 2001). El sexo y la edad fueron controlados con documento de identidad.

Se registró el país de nacimiento de los participantes, así como el de sus padres, con el fin de reconocer las raíces culturales que podrían incidir en sus actitudes y costumbres, como las alimentarias y laborales, entre otras, que a su vez podrían ser coadyuvantes del actual estado de salud.

Se obtuvieron los datos de la dieta habitual relacionando los 7 días de la semana con bebidas y alimentos específicos como pastas y arroz, verduras y frutas, huevos, carnes rojas y blancas, agua, gaseosas, vino, cerveza.

De las variables cotidianas, solamente se registraron algunas de ellas que son mensurables, como la periodicidad de sus actividades diarias, respeto por los horarios prefijados de sus tareas habituales tales como la ingesta de alimentos, sueño, caminatas, etc., lamentablemente no se registraron las no mensurables como las actitudes psicológicas o las aptitudes (disciplina, trabajo, optimismo), que podrían ser útiles a los fines de una evaluación más amplia en un individuo y que podrían ser vinculadas a las primeras.

Asimismo, fueron importantes los antecedentes familiares de padres, abuelos y hermanos con factores de riesgo y EA, así como de mortalidad cardiovascular temprana y presencia actual o pasada de nonagenarios consanguíneos, edad de la menopausia, el consumo de tabaco y alcohol con regularidad, el sedentarismo y el nivel de la actividad física realizada con periodicidad.

Se registraron los más importantes factores de riesgo como el sobrepeso y obesidad y el índice de masa corporal (IMC) en base a los datos obtenidos, así como la presencia de diabetes mellitus (DBT), hipercolesterolemia (HC) e hipertensión arterial (HTA). De relevante importancia fue la asociación de factores de riesgo y evaluar la presencia de dos o tres de ellos en un mismo individuo.

Análisis estadístico

Los procedimientos estadísticos empleados fueron la prueba de la t de Student bilateral para los datos continuos cuyos resultados se expresan a través de la media y desviación estándar (DE) y la prueba de chi cuadrado para los datos cualitativos, que se expresaron como valor absoluto y porcentaje.

Se calculó *odds ratio,* que fue expresadao con intervalos de confianza del 95% (IC 95%), para cuantificar el exceso de riesgo, de la presencia en relación con la ausencia, de la variable en estudio y se desarrollaron con el método de Mantel-Haenszel. El ajuste para los factores de confusión se realizó con un análisis de regresión logística múltiple. Se consideró una diferencia estadísticamente significativa si el valor de $p < 0.05$.

El análisis de los datos se realizó mediante el paquete estadístico SAS. Los análisis estadísticos se realizaron con el programa SPSS 11.0.

Resultados

Se encuestó a 322 personas, el 74% (n = 237) pertenecía al sexo femenino y el 26% (n = 85) al sexo masculino, la relación entre varones y mujeres de esta muestra (237/85 = 2.78) es similar a las cifras de ambos sexos registradas por el INDEC en 2001 en la población de nonagenarios y centenarios (70 852 mujeres/25 189 hombres = 2.81).

La media de edad fue de 92.3 años (DE 2.6) (IC 95% 90.2.95.2) con un rango de 90 a 107 años. El promedio de edad de las mujeres fue de 92.52 años y el de los varones 91.96 años ($p < 0.05$).

Se hizo hincapié especialmente en la nacionalidad y el origen de sus progenitores por haberse considerado previamente que las raíces culturales están ligadas a costumbres que podrían actuar positiva o negativamente sobre los factores de riesgo más importantes para la EA.

De 320 datos precisos se halló que nacieron: 223 (69.7%) en Argentina; 89 (27.8%) en Europa (Italia + España, n = 71; 80%); 4 (1.2%) en Sudamérica; 3 (0.9%) en Medio Oriente y 1 (0.3%) en Africa.

De 315 datos precisos, se observó que sus progenitores habían nacido: 85 (27%) en Argentina y 222 (70.5%) en Europa (Italia + España, n = 191; 86%); 3 (1%) en Sudamérica; 3 (1%) en Medio Oriente y 1 (0.3%) en Africa.

Datos éstos que ponen de manifiesto que muchas de las tradiciones y culturas de la Argentina, lengua, estilos de vida y hábitos alimentarios seguramente se corresponden con influencias de la fuerte corriente inmigratoria europea.

El 47.3% de los individuos tenían o tuvieron algún pariente longevo (padres, abuelos, hermanos) que además hubieran alcanzado o superado la edad de 90 años.

El promedio de edad de la menopausia fue de 48.2 años, las mujeres que tuvieron una menopausia más tardía no alcanzaron mayor edad.

La alimentación que consumían con regularidad fue contabilizada en forma semanal, consistía generalmente en frutas, lácteos y verduras, con predominio neto sobre las carnes, pastas/arroz (hidratos de carbono) y huevos.

El 47.7% consumía cantidades moderadas de alcohol (1 o 2 vasos de vino tinto al día, con regularidad). El 61% eran varones y el 43% mujeres ($p < 0.001$). El bebedor de mayor edad tenía 101 años. No bebía el 41.7% y había dejado el consumo el 10.6%.

Sólo fumaban 12 longevos (3.8%), de los cuales eran 8 mujeres (3.4%) y 4 varones (4.8%). El fumador de mayor edad tenía 95 años. Se halló una alta proporción de no fumadores 72.4% (231/319). Entre ellos eran 199 del sexo femenino (85%) y 32 al masculino (38%). Los ex fumado-

Tabla 1. Consumo regular de alimentos (media de la frecuencia semanal).

Alimentos Días por semana	Días por semana
Frutas	5.8
Lácteos	5.6
Verduras	4.7
Carnes blancas	3.1
Pastas/arroz	2.7
Carnes rojas	2.2
Huevos	1.8

res fueron 76 (23.8%), con 28 mujeres (12%) y 48 hombres (57%). Los hombres habían cesado su hábito de fumar a los 54.3 años.

El 59% de la muestra realizaba algún tipo de actividad física, siendo predominante el sexo masculino (76% contra 53%) ($p < 0.001$). La media del IMC fue de 24 kg/m^2, no hallándose una diferencia significativa entre ambos sexos.

El 6.3% del total de la muestra fue registrado como diabético tipo 2, es decir el 5.1% de las mujeres y el 9.5% de los hombres ($p = 0.15$), aunque esta variable se vio asociada a la obesidad.

En el 18% de los nonagenarios se registró HC, que correspondió al 19% de las mujeres y al 14% para los varones ($p = 0.2$). La HC se observó entre las mujeres hasta los 95 años y entre los varones hasta los 94 años. Los que informaron HC tenían un promedio de edad de 91.5 años y entre los no hipercolesterolémicos la edad fue de 92.5 años, con un valor de $p = 0.01$, que no amerita valor práctico.

La HTA se observó en 52.3% de los casos, la edad media del inicio de esta enfermedad fue a los 72.3 años. Se halló HTA en el 51.5% de las mujeres y el 54.7% de los varones ($p = 0.4$).

La DBT se asoció con un IMC normal (< 25 kg/m^2) en un 4.1%, con sobrepeso (25-30 kg/m^2) en un 7.3% y con la obesidad (> 30) en un 25% ($p = 0.003$). No se observó asociación entre DBT tipo 2 e HTA, HC, menopausia o antecedentes de longevidad.

Tampoco se halló asociación entre el quintilo más alto de IMC (27) respecto del más bajo (22) con la HTA y la HC. No hubo diferencias en el IMC según los ancianos hicieran o no actividad física.

La asociación de HTA e HC alcanzó sólo al 11.1% de la muestra, que corresponde al 12.1% (22) de las mujeres y al 8.6% (6) de los varones. Aquellos que hacían actividad física poseían igual proporción de HTA (58.4%) que quienes no la hacían. No se registraron diferencias entre los fumadores por tener o no HTA o HC.

La concurrencia de tres factores de riesgo coronario fue mínima, entre los más importantes, esta asociación estuvo debajo del 1% de la muestra.

Discusión

La aterosclerosis es una enfermedad crónica y comienza temprano en la vida, sobre ella actúan diversos factores de riesgo o protectores para su evolución, ya sean de carácter hereditario, como los ambientales, o según los estilos y conductas de vida personales, familiares o socioculturales.

La predisposición a padecer aterosclerosis puede ya existir en la infancia y la niñez, el engrosamiento de la íntima-media probablemente precede a la aterosclerosis y el grado de su ensanchamiento puede ser inducido por la herencia y factores extrínsecos.[2] La asociación de éstos según su cantidad y calidad pueden incidir sustancialmente en su curso.

La edad es el factor de riesgo independiente más potente para pronosticar la morbimortalidad por EA,[3,4] lo que se demuestra claramente con la reducción progresiva del número de personas con el aumento de la edad. El sexo masculino en general presenta mayores complicaciones cardiovasculares que el femenino.

La prevalencia y gravedad de la aterosclerosis coronaria aumenta tan notablemente con la edad que más del 50% de las muertes en personas de 65 años o mayores se deben a coronariopatías, y cerca al 75% de todas las defunciones por cardiopatía isquémica se producen en los ancianos.[5]

En la Argentina, a partir de la edad de 30 años, la cantidad de personas de sexo femenino aumenta tanto en forma absoluta como relativa con el correr de los años, hasta superar el duplo de las de sexo masculino luego de los 90 años (2.8).

Estudios comparativos entre Japón y algunos países occidentales revelan claramente la diferencia en longevidad de sus habitantes. El porqué de la disminución de la mortalidad en el pueblo japonés no está muy claro, pero es indudable que influyó en el mejoramiento general de la salud la consideración de una serie de factores como la dieta, el trabajo, las relaciones sociales, la atención médica primaria, los servicios de salud pública, la economía, entre otros.

La esperanza de vida en Japón es de 79.9 años y en Argentina es de 72.9. En Japón se consume una dieta de vegetales y pescados. Las mujeres llegan más tarde a la menopausia, tienen buen amparo familiar y mantienen actividad física hasta la vejez. En Okinawa, Japón, la proporción de personas centenarias es la más alta del mundo: 33.6 centenarios por cada 100 000 habitantes.

En los países occidentales industrializados se estima que hay menos de 10 individuos centenarios por cada 100 000 habitantes.

En Italia se registran 7 a 8 sujetos centenarios por cada 100 000 habitantes; en tanto que en la isla italiana de Cerdeña hay 13.5/100 000, y en la ciudad de Nuoro, en Cerdeña, son 24/100 000.

La Argentina, país cosmopolita, con gran inmigración europea en la primera mitad del siglo XX, principalmente italiana y española, según el censo poblacional del 2001 (INDEC) tiene 5 individuos centenarios por cada 100 000 habitantes. Se ha estimado que en 1930 dos de cada tres residentes eran extranjeros o hijos de extranjeros; principalmente europeos, lo que posiblemente haya incidido en la longevidad de los individuos de esta muestra. Hoy en día hay 4% de extranjeros.

Es muy difícil de valorar cuantitativamente a aquellas personas optimistas, ancianos con una visión positiva de la vida, otras disciplinadas, ordenadas y precisas en cuanto a obtener de estos datos una posibilidad de efecto protector o una capacidad de alargar la vida. Sin embargo, en esta muestra llamó la atención que los sujetos solían tener costumbres y conductas rutinarias muy estrictas y repetitivas, como la actividad física, el respeto por los horarios, el beber moderada y sistemáticamente, entre otras. Quizás sería oportuno en estudios posteriores determinar si esta norma de vida es patrimonio de los centenarios o no.

Podríamos agregar un hecho cotidiano que escapa a los límites científicos y es simplemente la observación profana de que jamás habremos visto un centenario obeso, esto podría ser indicativo de que su estructura psicológica lo condicionaría físicamente con un peso normal u obedecería a términos de protección genética predeterminada, a ambas cuestiones a la vez u otras variables no estudiadas ampliamente.

El hecho de encuestar sobre la presencia o no de nonagenarios consanguíneos nos planteó el interrogante de si habría posiblemente un factor hereditario positivo, o varios de ellos, en cuanto a la longevidad de los individuos.

El porcentaje que se encontró entre mujeres (46%) y varones (51%) no fue significativo (p = 0.4), lo que haría presumir que la longevidad familiar no se hallaría ligada al sexo. Esta alta proporción encontrada en el estudio haría pensar en la presencia de uno o varios factores hereditarios benéficos (como valores elevados de colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad o mayor actividad del gen que regula la producción de la proteína HLA), en la ausencia de factores hereditarios predisponentes o desencadenantes de la aterosclerosis (DBT, HTA, hiperlipidemia, entre otros), o en que se debería a ambas situaciones a la vez.

La diferencia de incidencia de mortalidad entre ambos sexos, mayor en el masculino, sería por la distinta prevalencia de los factores de riesgo coronario en cada sexo y según la edad de aparición de éstos, así como por las distintas acciones de los factores hereditarios, ambientales y los diversos estilos de vida.

Cambios en la estructura vascular asociados con predisposición familiar a una prematura enfermedad coronaria pueden ser fácilmente detectables en la niñez y la adolescencia, que además pueden tener lugar en forma independiente de los factores de riesgo cardiovasculares tradicionales.[6]

Las mujeres de esta muestra habían arribado a la menopausia a una edad coincidente con la del promedio poblacional, por lo que no fue posible correlacionar aquellas que tenían una menopausia más tardía con el aumento de la edad. El 50% de estas mujeres se hallaba entre un intervalo normal de edad de 45 a 52 años, esto sugeriría que sería necesario mayor tiempo de edad fértil para alcanzar la protección estrogénica y que las mujeres con un promedio menor de edad a la menopausia tendrían quizá un beneficio menor.

El hecho de que la prevalencia de enfermedad coronaria entre las mujeres que arriban a los 50 años es apreciablemente más baja que entre los hombres de igual edad y que la presencia de enfermedad cardiovascular se incrementa significativamente después de la menopausia sugiere que el déficit de estrógenos naturales está implicado en una relación causal.[7,8]

En un estudio de mujeres diabéticas insulinodependientes, al ser comparadas con sus hermanas no diabéticas y con controles no relacionables, se halló que eran más jóvenes a la edad de la menopausia (41.6, 49.9, 48.0 años, respectivamente, p = 0.05). En nuestro estudio no hallamos ninguna mujer con DBT tipo 1, lo que podría hacer que sumado a este factor de riesgo de índole metabólica se agregaría una menopausia precoz, con el lógico aumento del riesgo cardiovascular.[9]

Tabla 2. Factores de riesgo.

	Total	Varones	Mujeres	p
	Edad (en años) 92.3	92	92.5	92.5
Bebedores	48	61	43	< 0.001
Ex bebedores	10	18	8	< 0.05
No bebedores	42	21	49	< 0.05
Fumadores	3.8	4.8	3.4	< 0.001
Ex fumadores	23.8	57	12	< 0.05
No fumadores	72.4	38	85	< 0.05
Familiares longevos	47	51	46	NS
Actividad física	59	76	53	< 0.001
DBT	6.3	9.5	5.1	NS
HC	18	14	19	NS
HTA	52	51	55	NS
IMC (kg/m²)	26	24.5	23.7	NS

Cifras en %, excepto la edad y el IMC. DBT: diabetes mellitus, HC: hipercolesterolemia, HTA: hipertensión arterial, IMC: índice de masa corporal.

La asociación de dietas con reducidas calorías y longevidad se ha documentado bien; ya por el año 1600 el jesuita Francisco Javier, luego de una breve descripción de las características del estilo de vida del pueblo japonés, en su último párrafo escribe: «*No entiendo como este pueblo puede vivir sin comer*». Es conocida la dieta japonesa de arroz y pescado, que junto con la llamada dieta mediterránea conceden más y mejores años a la vida.

Parte de esta última dieta fue transculturizada a Sudamérica, a la Argentina especialmente, por la alta proporción descendientes de italianos y españoles que hallamos entre sus habitantes. La población argentina ha aceptado esta dieta, que es representada en nuestra muestra con una alimentación a base de frutas, verduras y lácteos. La dieta mediterránea está compuesta por pan, pastas, hortalizas, cereales, legumbres, frutas frescas y secas, aceite de oliva, con escasa cantidad de pescados, aves y huevos, y muy reducida en carnes rojas y con poco vino tinto consumido solamente durante las comidas.

La asociación de dieta y longevidad estaría controlada por dos genes: el rpd3 y el Sir2.

La viabilidad, eficacia y seguridad de una dieta reducida en cloruro de sodio y descenso del peso corporal en personas ancianas con HTA fue bien establecida en el estudio TONE.[10] Asimismo, el estudio DASH demostró que una alimentación cotidiana rica en frutas y vegetales con un bajo tenor de grasas y reducción de los ácidos grasos saturados puede hacer descender sustancialmente la presión arterial en los adultos.[11]

Alrededor del 50% de la población estudiada bebía alcohol como vino tinto, con suma moderación y regularidad, factores éstos que podrían contribuir a su tolerancia y eventual beneficio cardiovascular por sus principios antioxidantes y vasodilatadores, entre otros ya descriptos vastamente en la literatura.

El porcentaje de varones y mujeres que consumían alcohol se halla en el orden del 61% y 43%, respectivamente; esta diferencia es estadísticamente significativa y recuerda las cifras del estudio FRICELA en el cual a los 19 años los adolescentes varones que consumían alcohol alcanzaban el 68% y las mujeres el 24%.[12] Posiblemente luego de los 20 años se incorporan más mujeres al consumo de alcohol, probablemente por asimilación familiar, y alcanzarían un mayor porcentaje durante la edad adulta. Este alto porcentaje de sujetos con un consumo cotidiano y permanente daría información de la escasa o nula toxicidad del alcohol etílico en dosis bajas. Respecto del consumo en dosis altas, la abundante literatura sobre el tema habla de la nociva repercusión en todos los órganos de la economía.

El Dr. Raymond Pearl, de la Universidad Johns Hopkins, de los EE.UU., ya en 1938 publicó un trabajo en el que demostraba que los fumadores viven menos que los no fumadores.[13] De allí en más la toxicidad del tabaco fue demostrada científicamente en progresión geométrica. Alcanza actualmente la cifra de más de 4 000 000 de muertes anuales mundiales, para quienes presentan la adicción al tabaco así como para los fumadores pasivos.

El contacto con el tabaco se realiza mayoritariamente en la segunda década de la vida, a partir de los 12 años, alcanzando al 37% de adolescentes varones y al 22% de las mujeres a los 19 años en la Argentina,[12] incrementándose posteriormente. Nuestro hallazgo sobre el tabaquismo en nonagenarios es singularmente exiguo, 3.8% de la muestra, con una alta prevalencia de no fumadores (72.4%), con elevado predominio entre las mujeres

http://www.siic.info

Tabla 3. Porcentajes de ancianos con 3 factores de riesgo.

HTA + HC + tabaco	0.4
HTA + HC + DBT	0.8
HTA + HC + sexo masculino	2.4
HTA + HC + sedentarismo	4.3

HTA: hipertensión arterial, HC: hipercolesterolemia, DBT: diabetes mellitus.

(85%) sobre los hombres (38%), cifras elocuentes que nos inducen a pensar acerca de la suma de la protección estrogénica y la carencia del tabaco como una de las posibilidades de que las mujeres vivan más y que concomitantemente sea más difundido este hábito nocivo entre los hombres. Se sabe que dejar de fumar es beneficioso para la salud, a cualquier edad.

La Organización Mundial de la Salud ha confirmado en repetidas ocasiones que es particularmente importante para los ancianos continuar practicando una actividad física regular con el fin de preservar al máximo sus capacidades funcionales. La variable más importante en el estilo de vida es la situación de la actividad física.

Se ha descripto al sedentarismo como el «progenitor» del sobrepeso y la obesidad. Aproximadamente 250 000 muertes al año son asociadas a la inactividad física en los EE.UU.[14] Los estudios sobre acondicionamiento y desacondicionamiento en el ejercicio indican que aun los períodos cortos de cambios en la actividad física ejercen una influencia profunda en la función cardiovascular.[15] La actividad física está asociada con un marcado descenso de todas las causas de mortalidad cardiovascular tanto en varones como mujeres.[16] La influencia más importante de la actividad física es sobre la corteza prefrontal y el hipocampo, aunque también actúa sobre tejidos no neurológicos.[17] Quizás una tendencia habitual, harto nociva, es la falta de actividad física, como observamos en estudios de adolescentes, que muestran que al carecer del estímulo por la obligación de la vida escolar, el nivel de la actividad física cae del 80% a los 17 años al 20% a los 19 años.[12] El ejercicio debe ser considerado como la piedra angular en la que deben basarse las modificaciones del estilo de vida para la prevención cardiovascular.[18] Quienes mantienen una actividad física regular, como casi el 60% de esta muestra, podrían acceder a una vida más larga y con buena calidad, medida en términos de menor dependencia personal.

En el estudio Framingham la enfermedad cardiovascular resultó estar asociada a la obesidad. El estudio NURSE ha confirmado el papel de la obesidad como factor de riesgo entre las mujeres.[19] Se evaluaron 115 195 mujeres con un IMC > 32 kg/m^2, entre 30 y 55 años, y se demostró que tenían un riesgo relativo por enfermedad cardiovascular de 4.1 respecto de los sujetos con IMC de 19 kg/m^2. La obesidad es el más frecuente de los trastornos nutricionales en los países industrializados, y se asocia a un incremento de enfermedad y mortalidad cardiovascular.[20,21]

Está ampliamente establecido que hay una relación directa entre el sobrepeso y la obesidad con la HTA desde edades tempranas, pero esto no se halló en este estudio, probablemente porque el sobrepeso no sería la causa o el desencadenante de la HTA cuando se establece a estas edades avanzadas.

Actualmente, el paciente con DBT tiene su mayor potencial de riesgo de morbimortalidad a nivel cardiovascular. En este grupo de riesgo, alrededor del 80% de las personas son obesas o con sobrepeso.[22]

Obesidad, síndrome metabólico y DBT tipo 2 son tres enfermedades interrelacionadas que comparten mecanismos de aparición y evolución combinados sucesivamente que ocasionan complicaciones cardiovasculares. Se estima que los casos de DBT aumentarán de los 150 millones actuales a 220 millones en 2010 y a 300 millones en 2025.[23]

La DBT y la enfermedad coronaria son situaciones clínicas muy entrelazadas, especialmente en las personas de la tercera edad. La enfermedad coronaria es la manifestación clínica más común de la aterosclerosis relacionada con la DBT. Se considera que la mayoría de los fallecimientos entre las personas diabéticas son atribuibles a la enfermedad coronaria y a su patología relacionada.[24] La *American Heart Association* considera la diabetes no como un simple factor independiente de riesgo, sino como una «verdadera enfermedad cardiovascular».[25] Es, sin duda, ampliamente aceptado que la DBT se asocia a un aumento del riesgo de aterosclerosis y de coronariopatía.[26]

La cantidad de personas con DBT tipo 2 en nuestro estudio fue escasa y estuvo asociada a obesidad, lo que las hace más susceptibles a complicaciones cardiovasculares de toda índole. No se observaron casos de DBT tipo 1. Debemos pensar que la DBT sería una entidad que requiere de más y mejores cuidados durante su evolución con el fin de obtener mayores resultados en función de una vida más prolongada y aceptable. Probablemente con un control estricto y contemporáneo entre endocrinólogos y cardiólogos en estudios sucesivos se observen otros resultados.

La HC es uno de los factores de riesgo cardiovasculares modificables. La EA es poco frecuente en poblaciones con colesterolemias tan bajas como 115-155 mg/dl, aun en presencia de otros factores de riesgo. Por el contrario, la EA es ineludible para las personas con formas graves de hipercolesterolemia familiar, no tratadas, aun en ausencia de otros factores de riesgo *(European Guidelines on Cardiovascular Diseases Prevention,* 2007).

En el estudio MRFIT surgió una correlación fuerte y continua entre la colesterolemia y la mortalidad. Aun habiéndose demostrado que el riesgo relativo de coronariopatía se correlacionaba en modo continuo con los niveles plasmáticos de colesterol. La reducción de la colesterolemia produce una disminución de la incidencia y mortalidad por cardiopatía isquémica y enfermedad cardiovascular en general.[27]

Nuestro estudio mostró un reducido porcentaje de HC, sensiblemente más bajo que el de la población general, sin diferencias significativas en cuanto a sexos, si bien el porcentaje de mujeres fue más alto. Esto corroboraría que un nivel alto de colesterol (> 240 mg/dl) en edades tempranas haría evolucionar precozmente la EA, con mal pronóstico. Debemos considerar que la HC de esta población de nonagenarios en las primeras etapas de sus vidas era casi desconocida así como la potencialidad del daño del colesterol plasmático y sus niveles de corte.

La HC se registró sólo hasta los 95 años, y la diferencia de edad entre tener o no HC fue tan sólo de un año (92.5 *vs.* 91.5) con una diferencia que podemos considerar como estadísticamente significativa ($p < 0.05$), aunque sin sentido práctico.

En 1959, la *Metropolitan Life Insurance Company,* en una encuesta de datos relativos a los años 1935-1954, demostró que la probabilidad de sobrevida de los sujetos adultos estaba ligada estrechamente a los valores de presión arterial y que si en la franja etaria entre 30 y 45 años la presión arterial era de 140/90 mm Hg, se esperaba una reducción de la vida en 16.5 años. En aquel entonces el arsenal terapéutico antihipertensivo era casi inexistente. Este estudio corresponde a una valoración simple de la historia natural de la enfermedad.

En el curso de estudios aleatorizados, la HTA ha sido definida como el valor de presión arterial más allá del cual se observa que reduciéndolo disminuye el riesgo cardiovascular.[28]

En la población del estudio Framingham, el riesgo de coronariopatías aumentó progresivamente al hacerlo la presión sistólica o diastólica, tanto en personas maduras como en ancianos.[29] El estudio MRFIT, en tanto, demostró que la presión sistólica elevada se acompaña de un mayor número de eventos cardiovasculares.

En la HTA no tratada, el 50% de los pacientes muere por cardiopatía coronaria, o insuficiencia cardíaca congestiva; cerca del 33% como consecuencia de una apoplejía, y del 10% al 15% por insuficiencia renal.[30]

El 25% de la población general y más del 50% de las personas mayores de 65 años sufren de HTA.[31] En el estudio Framingham, en un lapso de 20 años de observación, la HTA resultó predictiva de insuficiencia cardíaca en el 91% de los casos, aumentando 2 veces en las mujeres y 3 veces en los varones con respecto a los normotensos.[32] La HTA causa 7.6 millones de decesos prematuros en el mundo, actualmente con un gravamen del 13.5% del total general.[33] En India, las muertes causadas por HTA alcanzan el 52% antes de los 70 años, en comparación con el 23% en los países desarrollados, según se informó en el Congreso Europeo de Cardiología de 2007.

El *Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial* (ALLHTAT) es el mayor estudio realizado en hipertensos. En él, más de la mitad de los pacientes presentaban historia previa de enfermedad cardiovascular clínica aterotrombótica y el 36% de ellos estaban diagnosticados de DBT tipo 2.[34] En el *Hypertension in the Very Elderly Trial* (HYVET), el estudio más grande en hipertensos mayores de 80 años tratados con inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina y diuréticos, se observó una reducción significativa de la mortalidad total, del ictus fatal y de la insuficiencia cardíaca, lo que sugiere que nunca es demasiado tarde para iniciar un tratamiento para la HTA.[35] Una de las modificaciones asociadas con la edad más significativas en los indicadores cardiovasculares en reposo es el aumento en la presión arterial sistólica. Esto es probablemente secundario a modificaciones en la rigidez arterial, ya que la elevación en la presión arterial varía directamente con la rigidez de los vasos en diversas poblaciones.[36]

En este estudio hallamos 52.3% de hipertensos, tenían más de 50 años y cuya edad de comienzo de la enfermedad fue a los 72.3 años, sin diferencia entre los sexos, lo que nos llevó a pensar que este aumento de la presión arterial sería debido a arteriolosclerosis y no a una verdadera hipertensión arterial esencial. Por lo tanto, en este estudio faltarían quienes comenzaron con la HTA antes de los 50 años, y que no lograron ser nonagenarios. Hoy sabemos que la HTA es una enfermedad pediátrica, en nuestro estudio epidemiológico sobre factores de riesgo en adolescentes (1994-1997) registramos alrededor de 14% de jóvenes epidemiológicamente hipertensos,[12] porcentaje que aumenta notablemente entre los adultos. La HTA afecta hasta el 20%-40% de la población adulta en las naciones occidentales industrializadas.[37]

Recientemente se ha sugerido que pacientes con demencia de origen vascular y no vascular tenían valores de presión arterial más altos en los 10 a 15 años precedentes. Estos conceptos sobre la HTA nos permiten definirla como una enfermedad maligna en el largo plazo, aun con niveles «normales» de colesterol plasmático y de comportarse como un «acelerador» de la aterosclerosis en el mediano plazo en aquellos que presentan además HC. Debemos considerar que en las décadas de 1940 a 1950 el conocimiento de los puntos de corte como normalidad de las cifras tensionales era muy distinto a los hoy establecidos y que fue necesario casi medio siglo para actualizarlos. Por estas consideraciones podríamos argumentar que las personas hipertensas y con un régimen higiénico, dietético y medicamentoso no adecuado, raramente llegarán a los 90 años.

Probablemente un estudio epidemiológico futuro sobre nonagenarios debería poseer una notable mayor prevalencia de hipertensos jóvenes (menores de 50 años), si partimos de la premisa de que las innovaciones terapéuticas en HTA son beneficiosas, así como un excelente régimen higiénico-dietético. No se debe olvidar que la aterosclerosis es una enfermedad progresiva y que, aunque en algunas oportunidades se ha señalado que la reducción de los factores de riesgo es menos importante en el paciente anciano, las pruebas más recientes indican que el tratamiento satisfactorio de la HTA y el abandono del hábito de fumar disminuyen la mortalidad CV en la vejez.[38-40]

Uno de los motivos principales de este estudio fue observar la asociación de factores de riesgo y su prevalencia a edades tan elevadas como los 90 años, partiendo del supuesto de que sería poco frecuente hallar sujetos con varios factores de riesgo, debido a la extensa literatura que se refiere a la capacidad de multiplicación entre ellos y a que esta población desconocía el verdadero potencial deletéreo de estos factores en su edad adulta.

Entre los indios yanomamo (adultos masculinos de 75 kg), que presentan un promedio de presión arterial de 96/61 mm Hg y un promedio de colesterolemia de 120 mg/dl, estos valores no aumentan con la edad y no tienen evidencia de enfermedad vascular.[41,42] En un estudio de sujetos franceses de menos de 55 años de edad, la combinación de HTA e HC incrementaba drásticamente el riesgo de enfermedad cardiovascular y enfermedad coronaria, especialmente entre los varones.[43]

Este estudio es coherente con el bajo porcentual de hombres de nuestra muestra, así como con el reducido porcentaje de la asociación de HTA e HC. La combinación de los efectos aditivos de la HC y la HTA sobre la mortalidad cardiovascular ha sido evaluada en un cierto número de estudios epidemiológicos, principalmente realizados en la población norteamericana.[44,45]

El papel de los factores de riesgo sobre la morbilidad y mortalidad cardiovascular puede ser influido por la edad, el sexo, así como por factores étnicos y geográficos.[46] Los diferentes factores de riesgo interactúan positivamente, de forma que el riesgo cardiovascular, derivado de la exposición simultánea a varios de ellos, es superior al que cabe esperar por la simple suma del factor correspondiente a cada uno de ellos.[47]

Conclusiones

La EA de comienzo precoz en la vida debería ser reconocida tempranamente con la intención de trasformar o erradicar sus factores de riesgo coronario modificables, con el fin de disminuir la incapacidad psicofísica y sus consecuencias sociales, pudiéndose lograr así una longevidad con mejor calidad de vida.

La herencia genética, controlar la HTA y la HC desde la juventud, no consumir alcohol o beber muy poco, hacer actividad física regularmente, tener un IMC normal y no fumar, con una dieta y hábitos saludables serían factores promotores de longevidad y buena calidad de vida.

La menopausia cercana a los 50 años y la historia de familiares longevos parecerían ser elementos protectores para la

http://www.siic.info

invalidez y muerte cardiovascular temprana. La HTA de inicio precoz en la vida, antes de los 50 años, se comportaría como enfermedad maligna librada a su evolución natural.

Consideramos que sería oportuno repetir un relevamiento de nonagenarios y centenarios, en el arco de tiempo de 20-30 años, con el fin de establecer el beneficio de la aparición de las nuevas terapias antihipertensivas (por ejemplo: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y bloqueantes del receptor de angiotensina) agregadas a lo ya conocido, como diuréticos y betabloqueantes, permitiendo a quienes iniciaron con HTA durante las primeras décadas de la vida alcanzar una razonable longevidad.

La HTA y la HC asociadas serían tan nocivas como el tabaquismo solo para el aparato cardiovascular. La asociación de tres factores de riesgo coronario sería la concomitancia que establezca mayor limitación de la vida.

Copyrigth © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2009
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

1. Lavie CJ, Milani RV, Littman AB. Marked benefits of cardiac rehabilitation and excercise training in secondary coronary prevention in the elderly. J Am Coll Cardiol 22:678-683, 1993.
2. Pesonen E, Norio R, Hirvonen J, Karkola K, Kuusela V, Laaksonen H, et al. Intimal thickening in the coronary arteries of infants and children as an indicator of risk factors for coronary heart disease. Eur Heart J 11:53-60, 1990.
3. Goldberg RJ, Gore JM, Gurwitz JH et al. The impact of the age on the incidence and prognosis of initial acute myocardial infarction: The Worcester Heart Attack Study. Am Heart J 117:543-549, 1989.
4. Castelló R, Alegría E, Merino A, Aparici M, Calabuig J, Martínez-Caro D. Evolución a medio plazo de los pacientes mayores de 65 años con infarto agudo de miocardio. Rev Esp Cardiol 41:78-82, 1988.
5. World Health Organization: World Health Statistics Annual, Geneva, 1979.
6. Cuomo S, Guarini P, Gaeta G, De Michele M, Boeri F, Dorn J, Bond MG and Trevisan M. Increased carotid intima-media thickness in children-adolescents, and young adults with a parental history of premture myocardial infarction. Eur Heart J 23:1345-1350, 2002.
7. Gensini GF, Comeglio M, Colella A. Classical risk factors and emerging elements in the risk profile for coronary artery disease. Eur Heart J 19:A53-A61, 1998.
8. Gohlke-Bärwolf C. Coronary artery disease - is menopause a risk factor? Basic Res Cardiol 95:I/77-I/83, 2000.
9. Dorman JS, Steenkiste AR, Foley TP, Strotmeyer ES, Burke JP, Kuller LH, Kwoh CK. Menopause in type 1 diabetic women: is it premature? Diabetes 50(8):1857-1862, 2001.
10. Whelton PK, Appel LJ, Espeland MA, et al. For the TONE Collaborative Research Group. Sodium reduction and weight loss in the treatment of hypertension in older persons. A randomized controlled trial of nonpharmacologic intervention in the elderly (TONE). JAMA 279:839-846, 1998.
11. Appel LJ, Moore TJ, Obarzanek E, et al. A clinical trial of th effects of dietary patterns on blood pressare: results from the Dietary Approachs to Stop Hypertension (DASH) trial. N Engl J Med 336:1117-1124, 1997.
12. Paterno CA. Factores de riesgo coronario en la adolescencia. Estudio FRICELA. Rev Esp Cardiol 56:452-458, 2003.
13. Pearl R. Tobacco smoking and longevity. Science 87:216-217, 1938.
14. Both FW, Gordon SE, Carlson CHJ, Hamilton MT. Waging war on modern chronic diseases: primary prevention through exercise biology. J Appl Physiol 88:774-787, 2000.
15. Saltin B, Blomquist G, Mitchell JH et al. Response to exercise after bed rest and after training. A longitudinal study of adaptative changes in oxygen transport and body composition. Circulation 38(Suppl.7):vii, 1968.
16. Nocon M, Hiemann T, Müller-Riemenschneider, Thalau F, Roll S and Willich SN. Association of physical activity with all-cause and cardiovascular mortality: a systematic review and meta-analysis. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil 15:239-46, 2008.
17. Churchill JD, Galvez R, Colcombe ST, Swain RA, Kramer AF, Greenough WT. Exercise, experience and the aging brain. Neurobiol Aging 23:941-955, 2002.
18. Boraita Pérez A. Ejercicio, piedra angular de la prevención cardiovascular. Rev Esp Card 61(5):514-28, 2008.
19. Manson JE, Willett WC, Stampfer MJ, Colditz GA, Hunter DJ, Hankinson SE, et al. Body weight and mortality among women. N Engl J Med 333:677-85, 1995.
20. Grundy SM. Obesity, metabolic syndrome, and coronary atherosclerosis. Circulation 105:1696-98, 2002.
21. Sowers JR. Obesity as a cardiovascular risk factor. Am J Med 115(Suppl.8A):37S-41S, 2003.
22. American Diabetes Association, the National Heart, Lung and Blood Institute; the Juvenile Diabetes Foundation International; the National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Disease, and the American Heart Association. Diabetes mellitus: a major risk factor for cardiovascular Disease. Circulation 100:1132-3, 1999.
23. Alegría Ezquerra E, Castellano Vázquez JM, Alegría Barrero A. Obesidad, sindrome metabólico y diabetes: implicaciones cardiovasculares y actuación terapéutica. Rev Esp Card 61(7):752-64, 2008.
24. Vokonas RS, Kannel WB. Diabetes mellitus and coronary heart disease in the elderly. Clin Geriatr Med 12(1):69-78, 1996.
25. Grundy SM, Benjamín IJ, Burke GL, Chait A, Eckel RH, Howard BV et al. Diabetes and cardiovascular disease. A statement for healthcare professionals from the American Heart Association. Circulation 100:1134-1146, 1999.
26. University Group Diabetes Program. A study of the effects of hypoglicemic agents on vascular complications in patients with adult-on-set diabetes II. Mortality results. Diabetes 19(Suppl.2):785-930, 1976.
27. Shepherd J, Cobe S, Ford I, Isles C, Ross A, Macfarlane P et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. N Engl J Med 333:1301-1307, 1995.
28. The concept of doctor targets based on quality guidelines: focus on blood pressure. David Wood. E H J Suppl B-B29-B36, 2007.
29. Levy D, Wilson PWF, Anderson KM, and Castelli WM. Stratifying the patient at risk from coronary disease: New insights from the Framingham Heart Study. Am Heart J 119:712, 1990.
30. Chase HP, Garg SK, Harris S, et al. High-normal blood pressure and early diabetic nephropathy. Arch Inter Med 150:639, 1990.
31. Whelton PK, He J, Appel LJ, Cutler JA, Havas S, Kotchen TA, et al. Primary prevention of hypertension: clinical and public health advisory from The National High Blood Pressure Education Program. JAMA 288:1882-88, 2002.
32. Haider AW,Larson MG, Franklin SS, Levy D, for the Framingham Heart Study. Systolic blood pressure, diastolic blood pressure, and polse pressure as predictors of risk for confestive heart failure in the Framingham Heart Study. Ann Intern Med 138:10-6, 2003.
33. Lawes CM, Vander Hoorn S, Rodgers A. Global burden of blood-pressure-related disease, 2001. Lancet 371:1513-18, 2008.
34. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major cardiovascular events in hypertensive patients randomized to doxazosin vs chlortalidone. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). JAMA 288(283):2981-97(1967-75), 2002.
35. Beckett NS, Fletcher AE, Bulpitt CJ et al for the HYVET Study Group. Treatment of Hypertension in patients 80 years of age or older. N Engl J Med 358:1887-1898, 2008.
36. Avolio AP, Fa-Quan D, Wei-Qiang L, et al. Effects of aging on arterial distensibility in populations with high and low prevalence of hypertension: Comparison between urban and rural communities in China. Circulation 71:202, 1985.
37. Burt VL, Whelton P, Roccella EJ, et al. Prevalence of hypertension in the US adult population. Results from the Third National Health and Nutritional Examination Survey, 1988-1991. Hypertension 25:305-313, 1995.
38. Hypertension Detection and Follow-up Program Cooperative Group: Five-year findings of the Hypertension Detection and Follow-up Program. Mortality by race, sex, and age. JAMA 242:2572, 1979.
39. European Working Party on High Blood Pressure in the Elderly: Mortality and morbidity results from the European Working Party on High Blood Pressure in the Elderly Trial. Lancet 1:1349, 1985.
40. Jajich CL, Ostfeld AM, and Freeman DH: Smoking and coronary heart disease mortality in the elderly. JAMA 252:2831, 1984.
41. Oliver WJ, Cohen EL, Neel JV. Blood pressure, sodium intake, and sodium relates hormones in the Yanomamo Indians, a «no salt» culture. Circulation 52:146-151, 1975.
42. Mancilha-Carvalho JJ, De Oliveira R, Esposito RJ. Blood pression and electrolyte excretion in the Yanomamo indians, isolated population. J Hum Hypertens 3:309-314, 1989.
43. Thomas F, Bean K, Guize L, Quentzel S, Argyriadis P, Benetos A. Combined effects of systolic blood pressure and serum cholesterol on cardiovascular mortality in young (<55 years) men and women. Eur Heart J 23:528-535, 2002.
44. Neaton JD, Wentworth D, for the Multiple Risk Factors Intervention Trial Research Group. Serum cholesterol, blood pressure, cigarette smoking and death from coronary heart disease. Overall findings and differences by age for 316 099 white men. Arch Intern Med 152:56-64, 1992.
45. Lowe LP, Greenland P, Ruth KJ, Dyer AR, Stamler R, Stamler J. Impact of major cardiovascular desease risk factors, particularly in combination, on 22-year mortality in women and men. Arch Int Med 158:2007-14, 1998.
46. WHO-MONICA Project. Geographical variation in the major risk factors of coronary heart disease in men and women aged 35-64 years. Wld Hlth Stat Q 41:115-40, 1988.
47. Plaza Pérez I, Villar Alvarez F, Mata López P, Pérez Jiménez F, Maiquez Galán A, Casasnovas Lengas JA, Banegas Banegas JR, et al. Control de la colesterolemia en España, 2000. Un instrumento para la prevenciòn cardiovascular. Rev Esp Cardiol 53:815-837, 2000.

Rabdomiólisis por ejercicio

Exercise-induced rhabdomyolisis

(especial para SIIC © Derechos reservados)

«Las causas de rabdomiólisis suelen dividirse en traumáticas (por trauma directo o compresión) y no traumáticas; en este último grupo se engloban las relacionadas con el ejercicio.»

Entrevista exclusiva a
Javier Montero
Médico especialista en Medicina Interna
Hospital Povisa, Vigo, España

La rabdomiólisis fue descrita por Friederich Meyer-Betz en 1910, quien la definió como la combinación de mialgia, debilidad y orina oscura (rojiza-marrón). Con el tiempo y el desarrollo de técnicas analíticas específicas, la definición fue haciéndose más precisa. Actualmente se hace mención a la rabdomiólisis como la destrucción del músculo esquelético y se caracteriza por la presencia de un evento desencadenante (trauma muscular directo, ejercicio extenuante, ingesta de alcohol y el consumo de drogas miotóxicas, entre las causas más comunes), un aumento de enzimas musculoesqueléticas en sangre, principalmente creatina fosfoquinasa (CPK) mayor de 1 000 UI/l (valor 5 veces por encima del límite superior del rango normal) y la presencia de mioglobinemia o mioglobinuria.

El ejercicio como causa fue reconocido inicialmente luego de la realización de esfuerzos físicos intensos (entrenamientos militares, levantamiento de pesas, maratones, etc.). El *indoor cycling* o *spinning* es un tipo de ejercicio, muy popular en todo el mundo, que trae consigo los fundamentos teóricos del ciclismo sobre una bicicleta estática diseñada específicamente, en la cual no sólo trabajan los músculos de los muslos, sino también los de los brazos, hombros, abdominales y cuello. Los participantes pedalean durante 40 minutos en el contexto de una clase grupal y motivada, en general, por un profesor de actividades físicas. En la revista Medicina Buenos Aires 69:153-156, 2009 publicamos, de acuerdo con nuestro conocimiento, la primera serie de casos de rabdomiólisis por *spinning.*

SIIC: ***¿Cuáles son las características principales de la rabdomiólisis?***

JM: La rabdomiólisis es un cuadro que traduce la liberación del contenido muscular (incluidos electrolitos, mioglobina y otras proteínas musculares) por destrucción del músculo esquelético. Las características son el antecedente reciente de un evento desencadenante de destrucción muscular (trauma muscular directo, ejercicio extenuante, ingesta de alcohol y el consumo de drogas miotóxicas entre las causas más comunes), un aumento en sangre de enzimas musculoesqueléticas, principalmente CPK mayor de 1 000 UI/l (valor 5 veces por encima del límite superior del rango normal) y la presencia de mioglobinemia o mioglobinuria.

SIIC: ***En el deporte amateur, ¿cuáles son las actividades con mayor incidencia de rabdomiólisis?***

JM: Lamentablemente no hay estudios que expresen la incidencia de rabdomiólisis por ejercicio en relación con el deporte amateur, pero aquellas actividades físicas que requieren una adecuada preparación física, como las maratones o triatlones, son especialmente riesgosas. Las series de casos de rabdomiólisis por ejercicio siempre cuentan con éstas en la lista de disciplinas que más frecuentemente la producen.

Sin embargo, considero más importante resaltar que incluso una actividad física que se considere menor, como correr, puede desencadenar este cuadro, particularmente en aquellos pacientes sin entrenamiento previo o que realizan un esfuerzo no habitual. Debe alertarse a los pacientes que deseen iniciar una actividad física que exija un esfuerzo físico no habitual acerca de los riesgos que esto conlleva y aconsejarles el comienzo gradual.

SIIC: ***¿Por qué seleccionaron el* spinning *para evaluar la rabdomiólisis?***

JM: Las causas de rabdomiólisis suelen dividirse en traumáticas (por trauma directo o compresión) y no traumáticas. En este último grupo se engloban las relacionadas con el ejercicio (independientemente de si hay patología previa del músculo) y las rabdomiólisis no relacionadas (principalmente las asociadas con la ingesta de alcohol, fármacos –hipolipemiantes– y otras, (como endocrinopatías, enfermedades inflamatorias e infecciosas). Cuando revisamos las historias cínicas de los pacientes que ingresaron por rabdomiólisis en los dos últimos años previos al estudio (2006 y 2007), en el 70% de los casos el ejercicio había sido el factor desencadenante y el 100% de estos casos estaba originado en la práctica de *spinning.* Esta situación fue el incentivo para iniciar la búsqueda bibliográfica y dar a conocer nuestros resultados, debido a que cada vez más personas realizan esta modalidad de ejercicio que conlleva riesgos poco conocidos.

SIIC: ***¿En su estudio, cuáles fueron los signos y síntomas predominantes?***

JM: La necrosis masiva muscular suele manifestarse por debilidad extrema, mialgias, tumefacción muscular y emisión de orina oscura. En nuestra serie, los nueve pacientes refirieron mialgia en muslos y pantorrillas y astenia como síntomas predominantes. Cinco relataron que su orina era oscura, y uno, dolor epigástrico acompañado de náuseas y vómitos. Al examen físico, todos presentaron dolor a la palpación y tumefacción de miembros inferiores, e impotencia funcional.

SIIC: ***¿Por qué los pacientes internados con signos de rabdomiólisis eran relativamente jóvenes (entre 19 y 41 años) y en su mayoría de sexo femenino?***

JM:La mayoría de los pacientes en nuestro trabajo eran de sexo femenino (relación mujeres/hombres: 8/1). La explicación probablemente se deba a cuestiones médicas (fisiológicas, relacionadas con el sexo) y sociales. Con respecto a la primera, es sabido que existen ciertas diferencias en la respuesta fisiológica al ejercicio de entrenamiento entre los integrantes de ambos sexos. Por ejemplo, se ha demostrado que durante la realización de ejercicios de resistencia, los varones presentan mayor consumo de oxí-

geno (VO_2), presión arterial sistólica, mayor intercambio respiratorio (variaciones del ciclo respiratorio) y recuperación del VO_2 en comparación con las mujeres [Ortego AR. J Strength Cond Res 23(3):932-8, 2009]. Estas y otras diferencias fisiológicas predisponen a las mujeres a una depleción precoz del ATP presente en los miocitos, lo que se traduce en una inadecuada regulación del calcio intracelular, mediado por bombas y canales dependientes de ATP, favoreciendo su acumulación. Esto lleva a una contracción sostenida, depleción energética y activación de proteasas y fosfolipasas que resulta en una destrucción miofibrilar, citoesquelética y de la membrana del miocito, con el consiguiente cuadro clínico.

Por su parte, el aspecto social probablemente juegue un papel, no menor, en la preponderancia femenina de este hallazgo. En la sociedad posmoderna, el culto a la imagen es una de las principales características y el éxito personal está dictaminado, en parte, por una buena apariencia física. En Rosario, como en muchas otras ciudades de la República Argentina, y probablemente del mundo, es muy común que las personas de todas las edades, no sólo jóvenes, realicen diversas actividades físicas, principalmente en gimnasios. Mientras los varones suelen inclinarse por la realización de pesas, las mujeres lo hacen hacia actividades grupales guiadas o no por un profesional de actividad física. Probablemente lo novedoso del *spinning,* lo efectivo que resulta para consumir calorías debido a la intensidad y gran cantidad de músculos que se ejercitan durante su realización, sumado al hecho de que sea una actividad grupal hace, en parte, que las mujeres opten por él. Al estar ellas mayoritariamente expuestas a este deporte, influye claramente en la casuística. Por último, en general las mujeres suelen consultar con mayor frecuencia y más tempranamente ante la aparición de síntomas que los varones.

SIIC: ***¿A qué atribuye la insuficiencia renal que presentó uno de los pacientes evaluados?***

La insuficiencia renal aguda (IRA) por mioglobinuria es la complicación más grave de la rabdomiólisis; su incidencia es variable, entre 13% y 50%. Si bien cualquier causa de rabdomiólisis puede llevar a la IRA, la incidencia es mayor en alcohólicos y en aquellos casos en que el agente desencadenante es un traumatismo. No se conoce el mecanismo por el cual la rabdomiólisis produce insuficiencia renal, pero al parecer la presencia de acidosis metabólica y la depleción de volumen favorecen su desarrollo. El paciente que presentó IRA en nuestro informe era de sexo masculino y fue ingresado en enero de 2007. Tras el análisis de la historia clínica no pudimos identificar ninguna otra característica particular que justificara esta complicación. Quizá la deshidratación y la hipovolemia acompañante hayan jugado algún papel patogénico, ya que en la ciudad de Rosario las temperaturas en verano alcanzan entre 33ºC y 38ºC y la humedad puede ser mayor del 90%; aunque debe remarcarse que la práctica de *spinning* suele realizase en ambientes climatizados. El hecho de que nuestro estudio sea retrospectivo limita la capacidad de obtener conclusiones.

SIIC: ***¿Qué características presentó la hipocalcemia que observaron en un paciente?***

En el contexto de la rabdomiólisis, los trastornos del calcio, tanto la hipocalcemia como la hipercalcemia, son comunes y su evolución es independiente de la función renal. La incidencia de hipocalcemia en los pacientes con rabdomiólisis alcanza el 40% y el mecanismo fisiopatológico de producción no es del todo claro. Al parecer, el depósito de calcio en los tejidos afectados, documentado por estudios tomográficos, centellográficos y anatomopatológicos, sería el principal mecanismo de producción de este trastorno (Akmal y col. J Clin Endocrinol Metab 63:137-142, 1986). Un punto a destacar es que la mayoría de las veces la hipocalcemia es autolimitada y rara vez causa problemas de repercusión clínica [Davis. JAMA 257(5):626, 1987]. En nuestro paciente, la hipocalcemia presentó estas últimas características: fue autolimitada y la expresión fue exclusivamente analítica y no clínica.

SIIC: ***¿Estos resultados pueden extrapolarse a otras actividades deportivas amateurs y profesionales?***

No creo prudente extrapolar estos resultados a otras actividades deportivas amateurs o profesionales. Lo que sí creo extrapolable es la conclusión que destaca la discusión del artículo sobre el importante papel del médico en la prevención de este cuadro: *"Debe tenerse en cuenta esta entidad y alertar a los pacientes de este cuadro cuando deseen iniciar esta actividad física u otras que requieran un esfuerzo físico extenuante* (o desmedido). *El ejercicio debe realizarse siempre en forma gradual".*

SIIC: ***Quienes practican actividades físicas, ¿qué recaudos deberían tomar para evitar la rabdomiólisis?***

Como dijimos previamente, lo más importante que debe enfatizarse a los pacientes es que cuando inicien cualquier tipo de actividad física, el comienzo debe ser gradual y, de ser posible, guiado por un profesional experto en el tema (sobre todo para las actividades que requieren gran despliegue físico, como los maratonistas, por ejemplo). Debe evitarse al máximo la deshidratación, es de vital importancia una buena hidratación antes, durante y después de la realización de este tipo de ejercicios. En el caso del *spinning,* es aconsejable que los pacientes tengan un entrenamiento previo básico, ya que la exigencia física en este deporte es alta. De ser posible, la realización de estas actividades en los meses de verano debe llevarse a cabo en ambientes climatizados.

Resúmenes de artículos originales recientemente aprobados que, por razones de espacio, no pudieron publicarse en la presente edición.
Las versiones completas de los trabajos de Papelnet *SIIC pueden consultarse libremente, hasta el 30 de noviembre de 2009, 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.

Cambios cardiovasculares en la cirrosis.

Massimo Pozzi, Columnista Experto de SIIC
Institución: Università degli Studi Milano-Bicocca, Monza, Italia

En tiempos recientes, la miocardiopatía cirrótica ha pasado a ser considerada una nueva entidad clínica. El reconocimiento de cambios leves en la estructura cardíaca que pueden ser detectados incluso en las etapas iniciales de la cirrosis preascítica ha contribuido a una mejor comprensión de los trastornos cardiovasculares que se observan a medida que progresa la enfermedad. Se han categorizado cambios cardíacos estructurales y se diagnóstica, con frecuencia, la disfunción diastólica. La cirrosis descompensada se caracteriza por una disminución de la presión sanguínea y de la resistencia vascular periférica, y un aumento del gasto cardíaco y de la frecuencia cardíaca, los cuales se producen en un escenario de circulación hiperdinámica favorecida por la expansión del volumen total sanguíneo, la sobrecarga circulatoria y la hiperactividad de los sistemas endógenos vasoactivos. La vasodilatación periférica evita la insuficiencia cardíaca. Recientemente se ha reconocido la existencia de una menor respuesta cardíaca en situaciones de estrés como son los cambios en las condiciones de la carga cardíaca en presencia de un mayor deterioro de la función hepática, tales como la ascitis refractaria, el síndrome hepatorrenal, la peritonitis bacteriana espontánea y la hemorragia de várices esofágicas. Ante la disponibilidad de intervenciones terapéuticas (paracentesis, comunicación portosistémica intrahepática transyugular, comunicación venosa peritoneal, trasplante hepático) utilizadas actualmente para manejar las complicaciones potencialmente mortalesen las formas más avanzadas de cirrosis, el conocimiento del impacto que tienen en la función cardiovascular es de suma importancia. Se encuentran en progreso las intervenciones terapéuticas dirigidas a prevenir y manejar el deterioro cardiovascular.

.info **Artículo completo:** www.siic.info/saludiciencia/168/355.htm
Extensión aproximada: 12 páginas

El largo camino hacia el antifúngico ideal

Alfonso Javier Carrillo-Muñoz, Columnista Experto de SIIC
Institución: ACIA Departamento de Microbiología, Barcelona, España

Los diferentes tipos de micosis, especialmente las invasivas, constituyen un importante problema de salud pública puesto que su incidencia se ha incrementado dramáticamente en las últimas décadas con relación al sida, trasplantes, enfermedades hematológicas e inmunosupresiones. El tratamiento de las infecciones fúngicas está limitado por problemas de seguridad de los fármacos empleados, así como por su perfil de resistencia y efectividad. Las terapias actuales para el tratamiento de las micosis invasivas sólo abarcan un reducido número de antifúngicos como la anfotericina B, el fluconazol y el itraconazol. Otros nuevos agentes de nueva generación y también de familias químicas ya empleadas, como voriconazol, posaconazol, ravuconazol, caspofungina, anidulafungina o micafungina han sido introducidas para el tratamiento de las infecciones fúngicas. Esta revisión se centra en el mecanismo de acción de estos antifúngicos frente a levaduras patógenas. Se han explorado nuevas dianas de acción para tratar de evitar los problemas derivados del uso de azoles, macrólidos y equinocandinas. Con ello, se han propuesto y desarrollado algunas nuevas sustancias.

.info **Artículo completo:** www.siic.info/saludiciencia/168/356.htm
Extensión aproximada: 7 páginas

La población sana también debería vacunarse contra la gripe

Jesús Martín Fernández, Columnista Experto de SIIC
Institución: Servicio Madrileño de Salud, Madrid, España

Fundamentos: No está establecida la pertinencia de vacunar contra la gripe a población no considerada de riesgo. Se quiere evaluar la relación costo-beneficio para la vacunación antigripal en población productiva sana en España. *Métodos:* Análisis de costo-beneficio desde una perspectiva social, horizonte temporal de un año y enfoque del capital humano. Se construye un modelo de simulación de 10 000 vacunaciones en trabajadores sanos. Se calcula una relación costos evitados/costos incurridos denominada tasa de retorno (TR). El modelo incluye la disminución de la transmisión por vacunación. Los costos evitados contabilizan las pérdidas de productividad por enfermedad o muerte evitadas, y los costos sanitarios no incurridos. Entre los costos de la vacunación se contemplan los costos sanitarios directos y los indirectos (tiempo productivo perdido en la vacunación y por efectos adversos). Los costos se recogen de la literatura, se transforman en euros constantes 2007 y se hace un análisis de sensibilidad. *Resultados:* El costo medio de cada vacunación es 14.05 (IC 95%: 14.03-14.07) euros. La TR media es 1.34 (IC 95%:1.33-1.35). Cada vacuna supondría un ahorro medio de 4.67 (IC 95%:4.55-4.80) euros. Con cada 1 000 vacunaciones se evitarían 50.24 (IC 95%: 49.98-50.50) casos de gripe y una pérdida media de 193.92 (IC 95%: 192.61-195.24) jornadas de trabajo. Esta estrategia es beneficiosa siempre que se eviten más de 38 casos de gripe por mil vacunas. *Conclusiones:* La vacunación contra la gripe de población trabajadora sana es una intervención costo-beneficiosa, incluso en situaciones de escasa incidencia de enfermedad y de efectividad vacunal moderada.

.info **Artículo completo:** www.siic.info/saludiciencia/168/357.htm
Extensión aproximada: 7 páginas

Importancia de la barrera hematoencefálica en la epilepsia del lóbulo temporal

Jesús Pastor Gómez, Columnista Experto de SIIC
Institución: Hospital Universitario La Princesa, Madrid, España

Introducción: La epilepsia del lóbulo temporal (ELT) es el tipo más frecuente de epilepsia resistente a los fármacos en humanos. La necesidad de estudios invasivos y la resección de tejido permiten numerosos estudios acerca de su fisiopatología. *Objetivos:* Se revisan algunos de los datos y teorías más recientes sobre la fisiopatología de la ELT, haciendo especial referencia a la participación de la albúmina en la activación de los astrocitos tras la rotura de la barrera

hematoencefálica (BHE). Se observa una remodelación de la excitación glutamatérgica y la inhibición gabaérgica que deriva en hiperexcitabilidad. Aunque se conocía desde hace tiempo la rotura de la BHE en la ELT, no se había asignado un papel a este aumento de permeabilidad. Recientemente, se demostró que dicha rotura permite el paso de la albúmina al espacio extracelular cerebral, activando los astrocitos por medio del receptor TGF-â, que sufren cambios en la expresión genética. Estos cambios podrían condicionar las modificaciones en la respuesta neuronal responsables de la hiperexcitabilidad. *Conclusiones:* El estudio multidisciplinario de la fisiopatología de la ELT en la última década nos ha permitido aumentar nuestro conocimiento sobre los procesos que subyacen a la génesis de las crisis, su clínica y evolución.

•info **Artículo completo:** www.siic.info/saludiciencia/171/358.htm
Extensión aproximada: 9 páginas

Tratamiento del linfoma difuso de grandes células B en infectados por VHC

Carlo Visco, Columnista Experto de SIIC
Institución: Saint Bortolo Hospital, Vicenza, Italia

El linfoma difuso de grandes células B (LDGCB) ha sido relacionado con la infección por virus de la hepatitis C (VHC) en algunas áreas geográficas. En una publicación anterior describimos los resultados y la tolerancia a la quimioinmunoterapia estándar en 156 pacientes consecutivos con LDGCB, VHC positivos, de tres instituciones del norte de Italia. La presentación clínica de los pacientes con LDGCB VHC positivos es diferente de sus contrapartes VHC negativas, dado que el hígado y el bazo se encuentran habitualmente comprometidos y los niveles de HDL frecuentemente están elevados en el momento del diagnóstico. Solamente una minoría de los pacientes debe interrumpir el tratamiento debido a una insuficiencia hepática grave, y el agregado de rituximab parece no afectar la tolerancia de los pacientes al tratamiento. La coinfección por el virus de la hepatitis B, un estadio Ann Arbor avanzado y el origen ganglionar del tumor, son los factores adversos más importantes para el pronóstico de estos pacientes. Demostramos en esta investigación que la supervivencia global de los pacientes VHC positivos es significativamente mejor comparada con la de 224 pacientes consecutivos con LDGCB, VHC negativos, de similar grupo etario, tratados y seguidos en el Departamento de Hematología de Vicenza durante el mismo lapso (5 años, 72% *vs.* 56%, p = 0.004). Resulta posible ahora realizar una evaluación prospectiva de linfomas de alto grado VHC positivos.

•info **Artículo completo:** www.siic.info/saludiciencia/171/359.htm
Extensión aproximada: 10 páginas

El trastorno por déficit de atención e hiperactividad puede persistir en la adultez

Roberto Rodríguez-Jiménez, Columnista Experto de SIIC
Institución: Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España

El trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) fue considerado un trastorno típico de la infancia, cuya sintomatología remitía al llegar a la edad adulta. Sin embargo, los estudios longitudinales realizados demostraron la persistencia de los síntomas en la edad adulta en un porcentaje elevado de casos (entre 30%-60%). De manera análoga, las disfunciones cognitivas descritas en los niños con TDAH se han encontrado en los pacientes adultos con TDAH. Así, las principales disfunciones ejecutivas encontradas en los pacientes adultos son similares a las encontradas en niños con TDAH: alteración en la respuesta de inhibición, en la capacidad de planificación, dificultades en flexibilidad cognitiva y fluidez verbal y dificultades en memoria de trabajo. Dado que estas alteraciones en las funciones ejecutivas se relacionan con, al menos, parte de la sintomatología que se observa en los adultos con TDAH (como dificultades en la organización y planificación de tareas, hábitos de trabajo ineficientes, dificultades en el control de la impulsividad o problemas académicos y laborales), será de especial importancia aumentar el conocimiento de dichas disfunciones ejecutivas en los pacientes adultos con este trastorno.

•info **Artículo completo:** www.siic.info/saludiciencia/171/360.htm
Extensión aproximada: 11 páginas

Miocardiopatía hipertrófica: a quiénes y cuándo practicar un análisis genético molecular

Eliecer Coto García, Columnista Experto de SIIC
Institución: Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, España

La miocardiopatía hipertrófica (MCH) es una enfermedad frecuentemente hereditaria, causada por mutaciones en varios genes implicados en el funcionamiento del sarcómero cardíaco. Aunque hay más de 12 genes en los que se han hallado mutaciones, la mayoría de los pacientes o sus familias tienen una mutación en el gen MYH7, MYBPC3, TNNT2, TNNI3, o TPM1. Dado que los parámetros clínico-patológicos tienen una capacidad limitada para predecir los efectos adversos, se ha investigado la posibilidad de emplear los hallazgos genéticos con este fin (por ejemplo, para predecir el riesgo de muerte súbita) y en la toma de decisiones terapéuticas. Actualmente, podemos concluir que para la mayoría de las mutaciones no se puede derivar un comportamiento clínico definido, algo que se podía suponer si consideramos que las manifestaciones de la MCH son heterogéneas, incluso entre los afectados de una misma familia. En este artículo revisamos los aspectos fundamentales de los análisis moleculares con fines diagnósticos en la MCH y las posibilidades de aplicar los hallazgos genéticos en la toma de decisiones.

•info **Artículo completo:** www.siic.info/saludiciencia/171/361.htm
Extensión aproximada: 8 páginas

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

Histerosalpingografía virtual por tomografía computarizada multidetector

Patricia Carrascosa
Diagnóstico Maipú, Vicente López, Argentina

Carrascosa describe su artículo editado en ***European Journal of Radiology*** 67(3):531-535, Sep 2008.
La colección en papel de *European Journal of Radiology* ingresó en la Biblioteca Biomédica SIIC en 2004.
Indizada en Biosis, Current Contents/Current Contents Search, Embase, Elsevier Biobase, Index Medicus, Radiology Index, Science Citation Index y **SIIC *Data Bases.***

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

Vicente López, Argentina *(especial para* SIIC)
Desde el primer informe de Vining y col., en 1994, que hacía referencia a la utilización clínica de un estudio de endoscopia virtual por tomografía computarizada (TC) para la evaluación del colon, denominado colonoscopia virtual, muchos han sido los avances tecnológicos que permitieron reafirmar y expandir el uso de estas técnicas virtuales a otras áreas como el árbol laringotraqueobronquial, el tracto digestivo superior, el aparato urinario y el vascular.
Con la incorporación de los tomógrafos multidetectores en 1999, y especialmente la nueva generación de equipos de 64 filas, los estudios de TC mejoraron significativamente la resolución espacial, al proporcionar imágenes de alta calidad y con excelente detalle anatómico. Su aplicación en el aparato reproductor es reciente. Existen trabajos aislados que utilizan TC y técnicas de reconstrucción virtual para la evaluación del útero, como los de Tukeda y col. y los de Akaeda y col. para la evaluación de miomas submucosos. La calidad de las reconstrucciones bidimensionales y tridimensionales permite la evaluación endoluminal de estructuras más pequeñas como la cavidad uterina y las trompas de Falopio. El estudio del sistema reproductor femenino mediante técnicas virtuales de endoscopia es muy reciente y, según nuestro conocimiento, hay pocas publicaciones relacionadas que utilizan ultrasonido y tomografía de multidetector.
Los objetivos de nuestro estudio fueron valorar la utilidad de la histerosalpingografía virtual con TC multidetector (HVTCMD) en la evaluación de pacientes con diagnóstico de esterilidad y determinar el grado de incomodidad de las pacientes en comparación con la histerosalpingografía convencional (HSG).
Sesenta pacientes de 23 a 44 años (edad media: 35 años), con diagnóstico de infertilidad fueron estudiadas con HVTCMD y HSG en la fase de folicular del ciclo.
Para los procedimientos de HSG las pacientes fueron ubicadas en la mesa en posición supina. Después de colocar un espéculo en la vagina, se insertó en el orificio cervical externo una cánula de metal y se utilizó pinza erina. La imágenes se adquirieron durante la inyección de 10 ml de medio de contraste yodado hasta lograr un diagnóstico u observar el pasaje del medio de contraste a la cavidad peritoneal. El tiempo medio de radioscopia fue de 2 ± 0.4 minutos y se obtuvieron 4 a 6 placas con una técnica de 80-90 kV y 12-16 mAs. La dosis de radiación efectiva media por paciente fue 5.08 ± 0.21 mSv.
La HVTCMD fue llevada a cabo inmediatamente antes (n = 30) o después de la HSG. En 50 pacientes, los estudios fueron realizados en un escáner de 16 filas de TC, con los siguientes parámetros técnicos: colimación: 16x0.75 mm; espesor de corte: 1 mm; tiempo promedio de escaneo: 12 seg; 120 kV; 200 mAs; tiempo de rotación: 0.75 seg. La dosis efectiva de radiación media fue 3.02 ± 0.15 mSv.
Los 10 estudios restantes fueron realizados en un escáner de 64 filas utilizando colimación: 64x0.625 mm; espesor de corte 0.9 mm; tiempo promedio de escaneo: 4 seg; 120 kV; 200 mAs; tiempo de rotación: 0.5 seg. La dosis efectiva de radiación fue 2.38 ± 0.11 mSv. La técnica de HVTCMD se basó en la técnica de HSG que brinda una visión del interior del canal cervical y de la cavidad uterina.
Las pacientes fueron ubicadas en la mesa del tomógrafo en posición supina.
En un grupo de pacientes (n = 25) el examen fue realizado sujetando el cuello uterino con pinza erina, mientras que en el resto de las pacientes (n = 35) no se utilizó dicha pinza. Un volumen total de 10 ml de una dilución de contraste de yodo (1 ml de contraste de yodo y 9 ml de solución salina) fue inyectado en la cavidad uterina. Las imágenes de TC fueron adquiridas una vez completada la inyección de medio de contraste. Las imágenes fueron transferidas a una estación de trabajo y se reprocesaron en cuatro maneras diferentes: (I) reconstrucciones multiplanares (MPR) coronales y sagitales y MPR curvas desplegando el útero con ventana de tejidos blandos. Aumentando el espesor de corte en MPR, las imágenes obtenidas fueron semejantes a las de HSG; (II) proyecciones en máxima intensidad; (III) reconstrucciones tridimensionales *volume rendering;* (IV) endoscopia virtual: vista endoscópica del lumen del canal del cuello, cavidad uterina y trompas de Falopio.
Los hallazgos fueron comparados y clasificados por ambos métodos en: 1) normales; 2) patológicos: 2a) defectos de relleno intrauterinos, diagnosticados como miomas submucosos y pólipos según su morfología y configuración de cavidad uterina; 2b) sinequias; 2c) malformaciones uterinas; 2d) patología cervical; 2e) patología de trompas de Falopio. Se documentó el grado de incomodidad de las pacientes. Estas completaron un cuestionario acerca del grado de molestia durante los procedimientos (G1: sin molestia; G2: molestia leve; G3: molestia moderada; G4: molestia grave).
En el análisis estadístico, la sensibilidad y la especificidad de HVTCMD para el hallazgo de la patología uterina y de la obstrucción tubaria fueron calculadas con el método exacto binomial. La concordancia entre los dos procedimientos fue valorada con la prueba de Kappa.
Durante los procedimientos no huboreacciones adversas. La duración media fue de 5 ± 3 minutos. De los 60 pacientes estudiados, 24 (40%) mostraron resultados normales por HSG. Los hallazgos patológicos fueron: pólipos (n = 9); miomas submucosos (n = 6); sinequias uterinas (n = 3), malformaciones uterinas (n = 3), estenosis del cuello uterino (n = 3); dilataciones glandulares en el cuello uterino (n = 2); hidrosálpinx (n = 4), obstrucción de trompas (n = 16). Dos pequeños pólipos uterinos (en una paciente), sinequias uterinas (en una paciente), y la permeabilidad de las trompas de Falopio (en dos pacientes) se identificaron sólo por HVTCMD. La HVTCMD también demostró calcificación en el núcleo mioma en 2 casos y la presencia de quistes ováricos bilaterales en 6 pacientes.
Según nuestro conocimiento, ésta es la primera publicación acerca del desempeño de HVTCMD en la evaluación del útero y la patología de trompas de Falopio. En nuestra serie, todos los exámenes de HVTCMD lograron visualización uterina apropiada y proporcionaron al radiólogo información diagnóstica segura en este grupo de pacientes. Las reconstrucciones coronal y sagital MPR, combinadas con las tridimensionales e imágenes virtuales de endoscopia permitieron la caracterización de diferentes clases de trastornos uterinos con resultados y certeza diagnóstica semejantes a los de la HSG. Las imágenes endoluminales también facilitan la identificación de estenosis de cuello, de defectos de relleno intrauterinos producidos por miomas submucosos o pólipos, o de las irregularidades uterinas de la pared y adherencias intrauterinas. En dos pacientes, la HVTCMD diagnosticó la patología uterina no diagnosticada por HSG, en base a su mayor resolución espacial.
Una de las ventajas de esta nueva técnica es la posibilidad de realizar el procedimiento sin utilizar la pinza erina, evitando el uso de dispositivos metálicos y sus consecuentes artefactos de imagen y también disminuyendo el grado de molestia de las pacientes. La HSG, requiere siempre del uso de la pinza erina para desplegar el cuello uterino y las trompas para lograr una buena visualización de estas estructuras. En cambio, el examen de HVTCMD puede ser realizado adecuadamente sin el uso de la pinza. Dado que la HVTCMD se basa en datos volumétricos de TC, es posible desplegar y reconstruir el cuello, la cavidad uterina y las trompas en cualquier plano, sin detrimento de la resolución de imagen (reconstrucciones isotrópicas). Otra ventaja de la HVTCMD es la capacidad de evaluar la pared uterina entera y las estructuras pélvicas parauterinas. El tamaño, la ubicación y la profundidad de invasión de un mioma submucoso también pueden ser identificadas claramente por el procedimiento.

La evaluación de las trompas de Falopio es uno de los objetivos principales en este grupo de pacientes y merece una mención aparte. A consecuencia de nuestra experiencia, cuando comparamos el desempeño de HVTCMD de 16 filas contra HSG para la visualización y la evaluación de las trompas de Falopio, el HSG mostró mejores resultados. No obstante, los resultados iniciales en diez pacientes con HVTCMD de 64 filas tuvieron mejor correlación que con HVTCMD de 16 filas y fueron comparables a los de HSG. Además la HVTCMD es tan útil como la HSG convencional para la desobstrucción de las trompas debido a tapones mucosos.
El examen de HVTCMD fue mejor aceptado por las pacientes, lo que se atribuyó a su menor duración y menor necesidad de movimiento durante el procedimiento. Sin embargo, la reducción más significativa en la molestia fue observada cuando la HVTCMD se realizó sin pinza erina. El tiempo de evaluación es de 10 a 15 minutos.
Es importante también destacar la disminución de la dosis de radiación que permite esta técnica.
De acuerdo con los resultados sobre 60 pacientes evaluados con HVTCMD de 16-64 filas, consideramos demostrada la viabilidad de esta técnica novedosa para evaluar el aparato reproductor femenino. La HVTCMD de 64 filas mostró mejora en la evaluación y la visualización de las trompas de Falopio y podría ser una técnica diagnóstica alternativa en el algoritmo de estudio de esterilidad. Un ensayo con una muestra más numerosa está actualmente en curso para validar estos alentadores resultados.

Morbilidad neurológica neonatal asociada con la rotura uterina

Miriam Martínez Biarge
Hospital Universitario La Paz, Madrid, España

Martínez Biarge describe su artículo editado en ***Journal of Perinatal Medicine*** 36(6):536-542, 2008.
La colección en papel de *Journal of Perinatal Medicine* ingresó en la Biblioteca Biomédica SIIC en 1993.
Indizada en Automatic Subject Citation Alert, Current Contents/Clinical Practice, ISI/BIOMED, Science Citation Index, SCI-SEARCH, Index Medicus, Core Journals y **SIIC *Data Bases.***

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

Madrid, España *(especial para* SIIC)
La rotura uterina es un raro accidente obstétrico, de consecuencias potencialmente catastróficas para la madre y el feto. Este evento centinela ha sido ampliamente estudiado desde el punto de vista obstétrico; sus factores de riesgo, formas de presentación clínica y consecuencias para las madres están bien caracterizados. En los países desarrollados el principal factor de riesgo para sufrir una rotura uterina es el antecedente de una cesárea previa. Sin embargo, la morbimortalidad neonatal asociada a la rotura uterina ha sido escasamente estudiada. En este trabajo analizamos la morbilidad perinatal y neurológica asociada a la rotura uterina en una cohorte de neonatos a término nacidos en el Hospital Universitario La Paz, Madrid, España, entre 1998 y 2004. Los casos de rotura uterina se compararon con una cohorte control de neonatos a término nacidos mediante cesárea urgente o parto vaginal instrumental debido a una alteración en el registro cardiotocográfico fetal.
Durante el período de estudio se atendieron 59 649 partos en nuestro centro. El número de roturas uterinas fue de 35, lo que supone una prevalencia global de 0.058% (1/1 704). De las 35 historias identificadas, 14 no cumplían los criterios de inclusión. La población total estudiada corresponde a 21 recién nacidos procedentes de partos con rotura uterina y 63 recién nacidos con alteración intraparto de la frecuencia cardíaca fetal (3 controles por cada caso).
Las características maternas y biosociales, así como los antecedentes prenatales entre ambos grupos de recién nacidos fueron muy similares. No hubo ningún caso de muerte materna. Mientras el parto por cesárea urgente fue universal en el grupo de rotura uterina, en el grupo de niños con estado fetal no tranquilizador fue el modo de parto en el 76% ($p < 0.05$). Como era de esperar, un número mayor de mujeres en el grupo con rotura uterina se habían sometido a una cesárea en un embarazo anterior (57% *vs.* 16%, $p < 0.01$). La rotura uterina se acompañó de alteración en el registro cardiotocográfico en un 82% de los casos. El resto de las complicaciones durante el parto, como la presencia de corioamnionitis o la acidosis fetal (medida por el pH en el cuero cabelludo) no difirieron de forma significativa entre ambos grupos.
Ambos grupos fueron similares en cuanto a peso, edad gestacional y porcentaje de retraso del crecimiento intrauterino. Sin embargo, los recién nacidos tras rotura uterina mostraron una mayor morbilidad perinatal, caracterizada por menores puntuaciones de Apgar al minuto y los 5 minutos de vida, mayor acidosis en la gasometría de cordón y un mayor número de reanimaciones avanzadas, que aquellos que presentaron un estado fetal preocupante. Mientras que 8 (40%) de los recién nacidos del grupo de rotura uterina presentaron una puntuación de Apgar a los 5 minutos ≤ 7, ésta sólo se dio en 3 (5%) de los recién nacidos con el antecedente de estado fetal no tranquilizador ($p < 0.001$). El pH medio de arteria de cordón umbilical fue de 6.98 ± 0.19 entre los niños del grupo de RU, frente a 7.15 ± 0.11 en los controles ($p < 0.01$). El 62% de los nacidos tras rotura uterina tuvo acidosis perinatal (pH umbilical ≤ 7.10) frente al 26% de los controles ($p < 0.01$). Un 50% de los neonatos con antecedente de RU mostraron un pH ≤ 7 en sangre de arteria umbilical, mientras que sólo el 8% de los recién nacidos con el antecedente de estado fetal no tranquilizador ($p < 0.0001$) presentaron esta acidosis marcada. El 52% de los niños del grupo de rotura uterina necesitó reanimación avanzada, frente al 5% en el grupo control ($p < 0.01$).
Pero lo más destacable es que un 33% de los niños del grupo de rotura uterina tuvieron algún grado de encefalopatía, frente a un 5% de los controles ($p < 0.01$). La aparición de una rotura uterina en el transcurso del parto incrementó el riesgo de encefalopatía hipóxico-isquémica en 3.7 veces, respecto de la existencia de un registro anómalo de la frecuencia cardíaca fetal.
Mientras que ningún niño del grupo control (estado fetal no tranquilizador) presentó encefalopatía moderada o grave, 4 (19%) de los recién nacidos del grupo de rotura uterina presentaron encefalopatía moderada o grave. De los 4 neonatos con EHI moderada a grave, 3 presentaron hallazgos ecográficos de hiperecogenicidad prominente en núcleos basales, y uno, focos hiperecogénicos subcorticales. Todos los pacientes con encefalopatía moderada o grave presentaron alteraciones electroencefalográficas, caracterizadas por disminución de la amplitud del voltaje, con convulsiones o sin ellas o trazado de brote-supresión. En el grupo de niños con rotura uterina, los factores perinatales predictivos de encefalopatía moderada o grave, fueron un pH ≤ 7.0, una puntuación de Apgar $\leq$ 3 al minuto o ≤ 5 a los 5 minutos. La presencia o no de extrusión fetal o placentaria fue registrada en 16 de los 21 casos de rotura uterina, en 7 casos se produjo extrusión, y 5 de los niños nacidos tras extrusión presentaron algún grado de encefalopatía. Los cuatro niños que presentaron encefalopatía hipóxico-isquémica moderada a grave tuvieron una evolución adversa: uno falleció en el período neonatal a consecuencia de enfermedad hipóxico-isquémica, y los otros tres presentaron marcada discapacidad neurológica. Ninguno de los pacientes con encefalopatía leve en el período neonatal, tanto los 3 del grupo con rotura uterina como los 3 del grupo con antecedente de estado fetal no tranquilizador presentaron discapacidad neurológica en el seguimiento.
Estos datos señalan claramente que la rotura uterina es un considerable evento hipóxico centinela que conlleva una alta morbilidad neurológica neonatal. Además, el hallazgo ultrasonográfico predominante de hiperecogenicidad en núcleos basales en los neonatos con encefalopatía grave a moderada asociada a rotura uterina es consistente con las observaciones previas de daño en estas estructuras observado en neonatos con asfixia profunda y encefalopatía grave. La rotura uterina puede dar lugar a una aguda y profunda asfixia fetal y ello explica el predominante patrón regional de daño gangliotalámico en estos neonatos. El impacto potencial que la rotura uterina tiene sobre la integridad física y neurológica del recién nacido a término debe ser tenido en cuenta a la hora de tomar decisiones sobre la actitud obstétrica más adecuada en mujeres que han tenido una cesárea previa.

Evolución clínica y polisomnográfica de los trastornos respiratorios del sueño en adolescentes

Angeles Sánchez Armengol
Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España

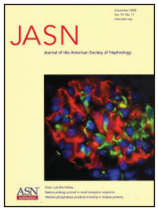
Sánchez Armengol describe su artículo editado en ***European Respiratory Journal*** 32(4):1016-1022, Oct 2008.
La colección en papel de *European Respiratory Journal* ingresó en la Biblioteca Biomédica SIIC en 1989.
Indizada en Biological Abstracts/Biosis, Chemical Abstracts, Current Contents; Life Sciences; Clinical Medicine, Elsevier Biobase/Current Awareness in Biological Sciences, Embase/ Excerpta Medica, Medical Documentation Service, Research Alert, Science Citation Index, SciSearch y **SIIC *Data Bases.***

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

Sevilla, España *(especial para* SIIC)
El síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS) supone un problema de salud de gran magnitud, ya que al deterioro progresivo en la calidad de vida de los pacientes se ha ido añadiendo en los últimos años la evidencia creciente de su influencia en los accidentes de tránsito y sus repercusiones cardiovasculares.
Por todo lo anterior, cada día resulta más importante desarrollar otros aspectos del conocimiento sobre este síndrome, como las medidas preventivas que podrían evitar o retrasar su aparición en la población adulta. Para ello es imprescindible conocer cuál es su historia natural, desde sus manifestaciones en las primeras etapas de la vida, hasta llegar al cuadro clínico descrito en los adultos. Hay datos que apuntan a que el SAOS de los niños y el de los adultos son dos fases temporales del mismo proceso, y en su continuidad podrían intervenir distintos factores, como la agregación familiar, ciertos rasgos genéticos, la obstrucción nasal no corregida durante la infancia o la obesidad, tan importante en el SAOS de los adultos. De estos factores, algunos resultan irreversibles pero otros podrían ser modificables, por lo que sería de gran importancia poder identificarlos para actuar sobre ellos y evitar en lo posible la evolución del SAOS ya desde la infancia.
Hasta la fecha, varios estudios han analizado la evolución del SAOS en la población infantil, a pesar de lo cual historia natural de este trastorno a lo largo del tiempo sigue sin conocerse. En la mayoría de esos estudios se incluyeron sólo niños prepúberes, por lo que no ha podido valorarse la influencia que hubieran podido tener los cambios que se producen durante la adolescencia. En esta etapa de la vida comienzan a actuar las hormonas sexuales, que condicionan un cambio en los patrones antropométricos y un desarrollo muscular de todo el organismo, incluyendo la vía aérea superior, por lo que esta etapa resulta crucial en la evolución del SAOS.
Para analizar las características de los trastornos respiratorios del sueño en los adolescentes, llevamos a cabo un estudio transversal desde 1997 hasta 2000, con 267 sujetos de la población general de nuestro medio (entre 11 y 19 años) y desde 2002 hasta 2004 realizamos un estudio prospectivo con esta población inicial, para conocer la evolución de estos trastornos en la adolescencia tras un período de seguimiento. De los 204 sujetos con los que pudimos contactar a los cuatro años, aceptaron tomar parte en la segunda parte del proyecto 148, lo que supone una tasa de participación del 72.5%.
El protocolo del estudio de la primera y la segunda fase fue el mismo: en todos los casos, un técnico, con conocimientos específicos sobre SAOS, acudió al domicilio de los participantes y en primer lugar completó un cuestionario de 83 ítem, contestado por los propios sujetos y sus padres o tutores. A continuación, dejó instalado el equipo para que se llevara a cabo una poligrafía cardiorrespiratoria domiciliaria, registrándose el patrón respiratorio durante el sueño nocturno.
Los principales resultados de nuestro estudio podrían resumirse como sigue: en relación con la prevalencia de ronquidos, el 19.5% de los sujetos estudiados en la segunda fase roncan, y el 12.1% lo hacen habitualmente, cifras algo superiores a las descritas en niños más pequeños y algo inferiores a las descritas en adultos, en los que el ronquido puede llegar a afectar al 35% de la población, por lo que parece que los sujetos de nuestra serie se sitúan entre la infancia y la edad adulta, como era de esperar por su situación biológica, también entre ambos grupos de edad.
En los cuatro años de seguimiento observamos una tendencia significativa, sobre todo en el grupo de los chicos, a ganar peso y a presentar un patrón más central del depósito de la grasa corporal.
En nuestra serie general, la evolución del ronquido y de los hallazgos poligráficos durante esos cuatro años ha tendido hacia la estabilidad, a pesar de la tendencia descrita a ganar peso y a desarrollar un patrón más central del depósito de grasa corporal.
Los adolescentes que eran roncadores en la primera fase del estudio y que han dejado de serlo en la segunda (ex roncadores) se apartaron de la tendencia general del resto de la serie a continuar ganando peso y desarrollar un patrón central de la grasa, por lo que parece evidente que hay que esforzarse en llevar adelante todas las medidas de actuación sanitaria posibles dirigidas a disminuir la elevada prevalencia de obesidad entre los niños y adolescentes.
Hemos encontrado que en el tiempo de seguimiento ha aparecido una diferencia en el estado académico entre los roncadores habituales y los chicos que no roncan nunca, con una tasa más elevada de malas calificaciones entre los primeros.
Entre los roncadores habituales actuales hay un predominio del sexo masculino y, además, los varones tienen más eventos respiratorios (alteraciones obstructivas respiratorias: apneas e hipopneas) en la poligrafía respiratoria que las niñas, diferencias que no existían previamente, por lo que parece que el sexo masculino se convierte en un factor de riesgo de trastornos respiratorios del sueño a partir del desarrollo puberal. De todas formas, los resultados poligráficos obtenidos considerando nuestra serie en general, tanto en la primera como en la segunda fase del estudio, están dentro de los límites de la normalidad descritos en los estudios que se han llevado a cabo con adolescentes.
En resumen, parece que el ronquido habitual tiende a mantenerse si no se actúa sobre él, modificando su historia natural. Ello podría lograrse en parte evitando la tendencia que parecen seguir los adolescentes a ganar peso y a adquirir un patrón más central en el depósito de la grasa corporal.

Muerte celular por apoptosis en la enfermedad renal

Alberto Ortiz
Fundación Jiménez Díaz/Universidad Autonóma de Madrid, Madrid, España



Ortiz describe su artículo editado en ***Journal of the American Society of Nephrology*** 19(9):1634-1642, Sep 2008.
La colección en papel de *Journal of the American Society of Nephrology* ingresó en la Biblioteca Biomédica SIIC en 2003.
Indizada en Index Medicus, Current Contents (Clinical Medicine), Biosis y **SIIC *Data Bases.***

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

Madrid, España *(especial para* SIIC)
La pérdida aguda (fracaso renal agudo) o crónica (insuficiencia renal crónica) de función renal se caracteriza por la pérdida de células parenquimatosas renales como células tubulares y podocitos. Recientemente se demostró que la muerte celular por apoptosis contribuye de forma decisiva a la pérdida de células renales en numerosas enfermedades, entre las que encontramos la causa más frecuente de insuficiencia renal crónica terminal, la nefropatía diabética. Sin embargo, estos avances no se han traducido todavía en intervenciones terapéuticas novedosas en patología humana. Esto se debe al desconocimiento de los mecanismos moleculares de la apoptosis inducida por diferentes agentes nefrotóxicos y en los distintos momentos evolutivos de la enfermedad renal. En efecto, desde un punto de vista terapéutico interesa limitar la apoptosis que conduce a una pérdida patológica de células parenquimatosas sin intervenir sobre la apoptosis fisiológica, que mantiene la homeostasis tisular, ni sobre la apoptosis compensatoria que regula finamente el número de células durante el proceso reparador.
La apoptosis es una respuesta al microambiente celular y agentes del microambiente pueden promover la apoptosis de células renales. Entre estos destacan la ausencia de factores de supervivencia o la presencia de factores letales como los metabólicos (altas concentraciones de glucosa o de los

productos de degradación de la glucosa como la 3,4-DGE, 3,4-didesoxiglucosona-3-ene), citoquinas letales, como TNF, FasL, TRAIL y TWEAK y drogas nefrotóxicas, como ciclosporina A, cisplatino, los aminoglucósidos y el paracetamol. El microambiente determina que en el interior de la células se inactiven mecanismos antiapoptóticos, como los representados por las moléculas de supervivencia de la familia de Bcl2 (Bcl2, BclxL y otros) o las IAP *(inhibitor of apoptosis proteins),* y se activen moléculas letales, entre las que destacan las caspasas iniciadoras, que son enzimas proteolíticas intracelulares, y las moléculas proapoptóticas de la familia de Bcl2 como Bax, Bak y las proteínas BH3-only. Este proceso suele culminar con la lesión mitocondrial y la liberación desde esta organela al citoplasma de proteínas letales como citocromo c y SMAC/Diablo, que facilitan la activación de la caspasa iniciadora 9 en un complejo multiproteico que incluye Apaf-1. La caspasa-9 activa, a su vez, activa caspasas efectoras, que son las principales responsables del desmantelamiento de las estructuras celulares que caracteriza a la apoptosis.

Dentro de este esquema general de la apoptosis distinguimos vías apoptóticas que caracterizan diferentes estímulos, y que podrían utilizarse para limitar la apoptosis patológica sin modular la apoptosis fisiológica.

La privación de los factores de supervivencia presentes en el suero o de citoquinas como IGF-1 y EGF crea un microambiente celular que favorece la apoptosis de células renales. Así, esta ausencia aumenta la expresión de receptores letales en la superficie celular, aumenta la expresión de proteínas letales intracelulares como Bax y disminuye la expresión de proteínas antiapoptóticas como Bcl2 y BclxL.

Las citoquinas de la superfamilia del TNF como TNF, TRAIL y FasL activan receptores letales de la membrana celular (como TNFR, TRAILR1 y TRAILR2 y Fas) que, mediante moléculas adaptadoras como FADD, activan las caspasas iniciadoras 8 y 10. Estas, a su vez, y dependiendo de la estirpe celular, pueden activar directamente caspasas efectoras e inducir apoptosis o requerir el reclutamiento de la vía mitocondrial de la apoptosis.

Otros estímulos, como la glucosa y sus productos de degradación y los fármacos nefrotóxicos causan estrés celular sin requerir receptores letales de membrana. Cada uno de estos estímulos tiene sus peculiaridades. La glucosa y sus productos de degradación dañan la mitocondria a través de Bax y el antagonismo de Bax puede limitar la muerte celular. La ciclosporina A activa también a través de Bax la vía mitocondrial de la apoptosis. Sin embargo, el paracetamol induce estrés del retículo endoplásmico, con activación de CHOP y de la caspasa-12 y la apoptosis por paracetamol no se evita con antagonistas de Bax. Los aminoglucósidos se acumulan en los lisosomas, pero es su presencia en el citoplasma lo que activa Bax y la vía mitocondrial de la apoptosis. Al citoplasma podrían llegar al dañar el lisosoma o al superar la capacidad de acumulación de éste. El cisplatino causa funda-mentalmente estrés nuclear, con la activación del factor de transcripción p53 que promueve directamente la traslocación de Bax a la mitocondria y también tiene efectos indirectos sobre este proceso, a través de la proteína BH-only PUMA y de la activación de la caspasa-2.

Una vez conocidas las dianas terapéuticas, incluso las que son específicas de ciertos estímulos, es preciso delimitar el patrón temporal de la intervención, a fin de limitar al máximo posibles efectos adversos. Idealmente se deberían buscar formas de administrar el fármaco que incidieran sobre la estirpe celular de interés. Así, por ejemplo, el cidofovir y el tenofovir son nefrotóxicos porque existen transportadores que los acumulan en las células tubulares proximales, causando la muerte por apoptosis. El empleo de fármacos antiapoptóticos que sean transportados por los mismos o similares transportadores, permitirá que el fármaco ejerza su acción en las mismas células que el tóxico potencial.

Finalmente, se han ensayado diferentes intervenciones terapéuticas que incluyen anticuerpos neutralizantes, factores de supervivencia, oligonucleótidos antisentido, siRNAs, péptidos y pequeñas moléculas. De entre éstos, las últimas tienen el futuro más prometedor. Entre las moléculas diana destacan las caspasas con la disponibilidad de inhibidores de caspasas específicas y de paninhibidores de caspasas, BclxL, Bax, p53 y Apaf-1, entre otros.

Curvas de ganancia de peso en embarazadas argentinas sanas

Elvira Beatriz Calvo
Ministerio de Salud de la Nación, Buenos Aires, Argentina

Calvo describe su artículo editado en ***Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*** 22(1):36-42, Ene 2009.
La colección en papel de *Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine* ingresó en la Biblioteca Biomédica SIIC en 2003.
Indizada en Index Medicus/Medline, Chemical Abstracts Service, Current Awareness in Biological Sciences, Excerpta Medical/Embase, Cumulative Index to Nursing and Allied Health, Reproductive Research Information, Current Opinion in OB/GYN, VINTI-Russian Academy of Sciences y **SIIC *Data Bases.***

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

Buenos Aires, Argentina *(especial para* SIIC)

La importancia de evaluar el estado nutricional de la embarazada se relaciona no sólo con su propia salud, sino también con la promoción de un adecuado peso del recién nacido.

En la práctica clínica se utilizan habitualmente gráficas o tablas que permiten monitorear si el aumento de peso de una mujer a lo largo de su embarazo es apropiado. No existe un consenso acerca de un instrumento único recomendable en todo el mundo, y algunos de los que se utilizan en América latina fueron desarrollados hace dos o tres décadas, cuando las recomendaciones de ganancia de peso durante el embarazo eran restrictivas y no tenían en cuenta el estado nutricional inicial.

El objetivo de este estudio fue crear curvas de referencia de la ganancia de peso y del índice de masa corporal (IMC) en embarazadas adultas sanas de Argentina.

Se estudió una cohorte de 1 439 embarazadas sanas captadas entre mayo de 2005 y diciembre de 2006 en consultorios de atención prenatal de 7 diferentes áreas urbanas de Argentina; el 56% de la población se atendía en el sector público y, el 44%, en el sector privado y de obras sociales. Para participar de este estudio, previo consentimiento informado, las mujeres debían tener entre 19 y 49 años de edad, entre 0 y 5 hijos, embarazos de feto único, sin enfermedades concomitantes, no fumar (o fumar menos de 5 cigarrillos por día), no tomar alcohol (o consumir menos de 20 g/día) y haber realizado el primer control antes de las 12 semanas de embarazo.

En la primera visita se evaluaron las condiciones socioeconómicas mediante un cuestionario, se realizó la historia clínica, se determinó la edad gestacional por FUM, y se midió la talla y el peso con instrumentos y técnicas estandarizadas. Los controles de peso se repitieron cada 4 semanas hasta el último control prenatal. Se calculó el IMC en cada control. Los datos de los recién nacidos se obtuvieron de las historias clínicas neonatales.

Las curvas de incremento de peso y de IMC para la edad gestacional fueron elaboradas para las mujeres que tuvieron hijos con peso normal al nacer, esto es entre 2 500 y 4 000 gramos, utilizando el método LMS. Este método resume las distribuciones por tres curvas que representan la mediana (M), el coeficiente de variación (S) y la curtosis (L) y permite un ajustado suavizamiento de las curvas de percentilos.

Completaron el seguimiento hasta el parto 1 090 mujeres (76%). En relación con las que no cumplieron el número suficiente de controles no hubo diferencias significativas en cuanto a edad, ingresos familiares, talla o IMC inicial.

Las mujeres de esta muestra, procedentes de 7 provincias, tenían una edad media de 27 ± 6 años, una talla media de 159 ± 7 cm, un peso pregestacional de 60.1 ± 12.5 kg, y una edad gestacional promedio al momento de la captación de 10.2 ± 2.3 semanas. El perfil social comprendió un 57% de mujeres por encima de la línea de pobreza, un nivel de escolaridad mayoritariamente secundario (incompleto 23%, completo 37%) y universitario (25%), y trabajaba fuera del hogar el 42%. De acuerdo con los criterios de inclusión, sólo 10.8% fumaban (menos de 5 cigarrillos/día) y 7.3% consumían alcohol (menos de 20 g de etanol/día).

El aumento promedio de peso a lo largo del embarazo fue de 11.9 ± 4.4 kg. Solamente el grupo que comenzó el embarazo en la categoría nutricional de obesidad (IMC > 29) presentó un aumento de peso significativamente menor (10.3 kg) que las embarazadas de bajo peso, normales o con sobrepeso, cuyos aumentos promedio estuvieron entre 12.2 y 12.1 kg.

Los recién nacidos presentaron un peso al nacer promedio de 3 237 ± 490 g, por lo que el 96.2% fueron de peso adecuado a la edad gestacional. Un 5.05% presentó un peso inferior a 2 500 gramos y un 4.7% un peso superior a 4 000 gramos, ambos grupos fueron excluidos de la población con que se construyeron las curvas.

El peso al nacer estuvo positivamente asociado con el IMC materno pregestacional y con el aumento total de peso durante el embarazo (R2 ajustado = 0.133; p = 0.0001).

Para la construcción de las curvas de peso/edad gestacional y de IMC/edad gestacional se utilizaron los datos de 7 095 controles prenatales en 984 mujeres que tuvieron hijos con peso al nacer entre 2 500 y 4 000 g.

Para seleccionar los límites en los valores de IMC a lo largo del embarazo que mejor predicen el peso normal al nacer, se utilizó una muestra auxiliar

de 560 historias clínicas de control prenatal provenientes de las mismas 7 áreas geográficas, aunque de diferentes centros de atención. Los datos de IMC fueron convertidos a puntaje Z usando los valores de LMS generados en el estudio.
Utilizando curvas de ROC se determinó que los límites de ± 1 desvío estándar (DE) en el IMC tenían adecuada especificidad (84.2% y 84.9%) y sensibilidad similar a otros instrumentos de evaluación del estado nutricional materno (37.4% y 40.3%) para -1 DE y +1 DE, respectivamente, para la predicción de peso al nacer bajo y alto.
En definitiva, para la evaluación del estado nutricional en los controles prenatales se propone el uso de las curvas de IMC/edad gestacional considerando las categorías de bajo peso para las mujeres que se encuentren por debajo de -1 DE, IMC normal entre -1 y +1 DE, sobrepeso entre +1 y +2 DE, y obesidad por encima de +2 DE.
El monitoreo de la ganancia de peso durante el embarazo es un componente importante del control prenatal y en los últimos años se ha generado un particular interés por el desarrollo de instrumentos apropiados para este propósito.
Este estudio presenta una nueva gráfica de IMC para la edad gestacional basada en el seguimiento longitudinal de una cohorte de 1 090 mujeres. Su relevancia se asocia con el adecuado tamaño muestral, la amplia representación geográfica del país, el diseño longitudinal, que incluye los parámetros de los recién nacidos como criterio funcional, y la utilización de una metodología analítica moderna.
Entre los instrumentos de este tipo que se han estado utilizando en países de América latina se encuentra la gráfica de Rosso-Mardones, desarrollada en Chile en 1987 y usada también en Argentina, Brasil, Ecuador, Panamá y Uruguay. Posteriormente, Atalah y col., de la Universidad de Chile, generaron una nueva propuesta que fue adoptada por el programa de control prenatal en su país.
Las recomendaciones de ganancia de peso en el embarazo propuestas por el Instituto de Medicina (IOM) de los EE.UU. son otro instrumento usado internacionalmente. Sin embargo, han surgido algunos cuestionamientos a estas guías, que por no presentar una forma gráfica son poco utilizadas en la práctica clínica.
Recientemente, Grandi y col. presentaron un estudio longitudinal con 243 embarazadas de la ciudad de Buenos Aires, con resultados similares al presente. El patrón de ganancia de peso observado en nuestra población es similar al que describen otras publicaciones, con bajas velocidades en las primeras semanas de gestación, una aceleración entre las semanas 20 y 24 y una desaceleración hacia el final del embarazo.

Alta divergencia en el subtipo B causante de la epidemia de VIH en Panamá

Sara Ahumada Ruiz
Centro Nacional de Microbiología, Madrid, España

Ahumada Ruiz describe su artículo editado en ***Aids Research and Human Retroviruses*** 24(11):1461-1466, 2008.
La colección en papel de *Aids Research and Human Retroviruses* ingresó en la Biblioteca Biomédica SIIC en 2003.
Indizada en Index Medicus, Medline, Embase, Excerpta Medica, Current Contents/Life Sciences, ISI/Biomed, Science Citation Index-Expanded, International Bibliography of Periodical Literature, International Bibliography of Book Reviews y **SIIC Data Bases.**

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

Madrid, España *(especial para* SIIC)
Este trabajo resume el primer estudio amplio de epidemiología molecular de la infección por el VIH-1 en Panamá. Se estudiaron 66 muestras de pacientes con sida de distintas regiones del país. Todas las muestras fueron analizadas por RT-PCR y secuenciación de dos regiones del genoma, el gen *gag* (proteína p17) y el gen *env* (región C2-C4 de la envoltura). Los análisis filogenéticos revelaron que el 97% de las muestras agruparon con el subtipo B de VIH-1 y se identificó la presencia de dos virus recombinantes, CRF12_BF y CRF02_AG. Analizando la variabilidad genética en el gen *env* (C2-C4), comprobamos que existía una gran distancia genética de 15.2% hasta un 31.3% entre las muestras del subtipo B. Esta distancia genética es mayor que la que se ha informado en otros países e indicaría que la epidemia del VIH-1 en Panamá ha tenido un largo período de evolución.
Las 66 muestras analizadas corresponden a pacientes con síntomas por el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida), procedentes de los dos principales hospitales de Panamá, Complejo Hospitalario Dr. Arnulfo Arias Madrid, Caja del Seguro Social y del Hospital Santo Tomás. Todas las muestras fueron colectadas en 2004 y 2005. De 66 muestras analizadas, 60 (90.9%) correspondieron a hombres y 6 (9.1%) a mujeres. Con respecto a la ruta de transmisión, todos los pacientes se infectaron por transmisión sexual. Las conductas de riesgo fueron: 36 (54.5%) heterosexuales, 11 (17%) homosexuales, 4 (6.1%) bisexuales y en 15 muestras se desconoce la ruta de transmisión. El rango de edad fue de 23 a 74 años. La distribución de los lugares de residencia fue la siguiente: 32 del distrito de Panamá, 11 del distrito de San Miguelito, 9 de Panamá Oeste, 4 de la provincia de Colón, 1 de Panamá Este, la provincia de Bocas del Toro, la de Chiriquí, y la Comarca Kuna Yala, y en 6 muestras se desconoce el origen.
La obtención del ácido ribonucleico (ARN) plasmático se realizó con el kit MagNa Pure LC Automated Nucleic Acid Extraction System (Roche). La amplificación del gen *gag* (p17), se efectuó mediante una transcripción inversa acoplada a la reacción en cadena de la polimerasa (RT-PCR), utilizando el One Step RT-PCR Kit (Qiagen), que permite que ambas reacciones se den en un solo paso. La amplificación del gen *env* (C2-C4) se llevó a cabo como se describió anteriormente, pero luego de la RT-PCR se realizó una PCR anidada utilizando un segundo juego de *primers* internos. Las secuencias de los *primers* y las condiciones de la amplificación fueron descritas previamente (Casado y col., 2001). Todos los productos de PCR fueron directamente secuenciados utilizando el kit ABI Prism BigDye Terminator Kit y el secuenciador automático ABI PRISM 3100 (Applied Biosystems, Foster City, CA EE.UU.). Para analizar el virus presente en algunos pacientes fue necesario clonar el producto de RT-PCR utilizando el TA Topo Cloning Kit (Invitrogen). Las secuencias de nucleótidos fueron corregidas utilizando el programa SeqMan y alineadas con el programa Clustal X. Posteriormente, los alineamientos fueron editados y corregidos a mano utilizando el programa BioEdit. Los árboles filogenéticos se construyeron por el método del vecino más próximo (Neighbor-Joining, NJ), utilizando el programa Mega 3.1. Las matrices de distancia se calcularon mediante el modelo de dos parámetros de Kimura. La robustez estadística de los árboles generados se comprobó realizando 1 000 réplicas *(bootstrap).*
Para caracterizar los subtipos de VIH-1 en Panamá los árboles filogenéticos fueron construidos con secuencias de referencia de los diferentes subtipos y formas recombinantes circulantes (CRF) obtenidas de la Base de Datos de los Alamos (http://hiv-web.lanl.gov).
Los análisis filogenéticos revelaron que el 64 (97%) de las secuencias agruparon con el subtipo B de VIH-1 en ambos genes: *gag* (p17) y *env* (C2-C4). Además, el análisis en estos dos genes identificó la presencia de dos virus recombinantes, CRF12_BF y CRF02_AG. La distancia genética media entre las 64 muestras correspondientes al subtipo B fue 8.7% para el gen *gag* (p17) y 15.2% en *env* (C2-C4). Estos valores de diversidad indican que la epidemia en Panamá tiene un largo período de evolución. Lo cual concuerda con el informe del primer caso de sida, en 1984.
El análisis filogenético de las cuasiespecies de ARN viral en *gag* demostró una sola población viral. Mientras que en el gen *env* fueron observadas dos a tres diferentes poblaciones virales. Estas poblaciones presentaron una heterogeneidad genética diversa y diferentes distancias genéticas dentro de las cuasiespecies de un mismo paciente (intrapaciente). La mayor distancia detectada fue de 17.3% entre los *clusters* A y B de la muestra PA_211. La presencia de diferentes subpoblaciones podría indicar la evolución viral en el paciente o sugerir infecciones dobles con el mismo subtipo.
Analizando la variabilidad genética en la región C2-C4 del gen *env,* comprobamos que existía una gran distancia genética entre las muestras estudiadas correspondientes al subtipo B, con una distancia media de 15.2% pero alcanzando hasta un 31.3%. Esta distancia genética es mayor que la que se informó en otros trabajos en Latinoamérica. La gran distancia genética obtenida entre las cepas de subtipo B indicaría que la epidemia del VIH-1 en Panamá ha tenido un largo período de evolución.
En resumen, el subtipo B de VIH-1 es la forma predominante (97%) en la epidemia de VIH-1 en Panamá, y es independiente del grupo de riesgo y la región geográfica. Sin embargo, la mayoría de las muestras analizadas corresponden a hombres heterosexuales, lo que indica que la transmisión heterosexual es un factor importante en la diseminación de la epidemia. Además, se identificó por primera vez en Panamá la presencia de virus recombinantes, CRF12_BF y CRF02_AG. La más importante característica de la epidemia fue la amplia distancia genética entre las muestras, de 15.2%, alcanzando hasta un 31.3%, lo que indica una epidemia del subtipo B altamente divergente y con un largo período de evolución.

ISSN 1667-8982 - Salud(i)Ciencia 17(1), agosto 2009

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.

Infección por virus herpes simple 1-2 como manifestación de síndrome inflamatorio de reconstitución inmune. Informe de un caso de difícil diagnóstico

Zulema J. Casariego
Doctora en Odontología, Facultad de Odontología, Universidad Nacional de La Plata, La Plata; Servicio de Infectología, Hospital de Agudos "Juan A. Fernández", Buenos Aires, Argentina

Introducción

Desde hace más de veinte años la infección por virus herpes simple (VHS) en pacientes inmunocomprometidos por la enfermedad VIH/sida se ha caracterizado por sus formas atípicas de presentación en la cavidad oral y zonas periféricas, lo que obliga con frecuencia a una metodología de diagnóstico diferencial exhaustiva. Si bien el diagnóstico se puede confirmar rápidamente por medio de la citología exfoliativa a partir de la escarificación de la lesión y la visualización de los característicos sincicios virales, y a pesar de tratarse de un método auxiliar de diagnóstico no invasivo, económico y rápido, no siempre resulta sensible y específico. La evolución y el pronóstico de los pacientes con enfermedad debida al virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y su consecuencia, el síndrome de inmunodeficiencia adquirida, se modificaron sustancialmente a partir de mediados de la década de los '90 con la introducción de la terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA) o de alta eficacia.

Se presenta un paciente que desarrolló una enorme lesión ulcerada en la cavidad bucal debida a VHS en el contexto de un cuadro de reconstitución inmunitaria asociada a la TARGA.

Caso Clínico

Paciente varón de 31 años de edad, con serología reactiva para el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) desde agosto de 2006, homosexual, con antecedentes de lúes tratada y tuberculosis pulmonar en septiembre de 2006, por la que recibió tratamiento en otro centro asistencial. En noviembre de 2007 consulta en el servicio de infectología del Hospital General de Agudos Juan A. Fernández. Recuento de células T CD4+ de 12 cél/µl y carga viral de 352 270 copias/ml, $\log_{10}$ 5.54. La VDRL resultó negativa, así como la serología para Chagas y toxoplasmosis; anti-HBc IgG (+), HbsAgs (-) anti-HVC (-). Al examen clínico presentaba hepatoesplenomegalia. Se solicitó tomografía axial computarizada de abdomen, la cual mostró fibrosis granulomatosa peritoneal y múltiples adenopatías mesentéricas y hepatoduodenales. Desde el 1 de octubre de 2007 había sido medicado con d4T + 3Tc + efavirenz como terapia antirretroviral. Presentaba además una lesión perianal vegetante y una lesión ulcerada en la lengua, que se extendía hasta piso de la boca, exofítica, blanda, de superficie irregular, de color blanquecina y dolorosa. Se realizó una primera toma de biopsia cuyo informe describe la presencia de una extensa superficie ulcerada con exudado fibrinoleucocitario e intensa reacción inflamatoria crónica con prevalencia de eosinófilos y, en sectores, proliferación vascular activa. En el epitelio evaluable se observan signos de acantosis y estratificación basal sin cambios atípicos.

Sin respuesta clínica al tratamiento, se efectúa una segunda biopsia el 4/9/07, cuyo informe histopatológico consigna mucosa con epitelio paraqueratinizado acantopapilomatoso con estratificación en el borde y reacción inflamatoria crónica. Tejido de granulación con exudado linfoplasmocitario crónico en su superficie. Una tercera biopsia efectuada en diciembre de 2007 y enviada a otro laboratorio informa la existencia de una extensa lesión ulcerativa con exudado fibrinoleucocitario e intensa reacción inflamatoria crónica con eosinófilos y proliferación vascular activa. Simultáneamente se toman muestras para estudios microbiológicos que resultaron negativos. Se realizan tres nuevas tomas de tejido de la lesión lingual, que fueron enviadas a otra institución. El diagnóstico histopatológico de estas muestras mostró fragmentos mucosos revestidos por epitelio escamoso parcialmente ulcerado con áreas de necrosis. Subyace tejido conectivo edematoso que presenta numerosos fibroblastos, capilares neoformados, intenso infiltrado inflamatorio y polimorfonucleares, linfocitos y ocasionales elementos de mayor diámetro con núcleos lobulados. La inmunomarcación con CD20 (PAN B) y CD8 (PANT)+ mostró elementos linfoideos maduros, lo que descartó otras patologías. Diagnóstico final: lesión ulcerada con tejido de granulación. Se indicó terapia con corticosteroides en dosis de 60 mg/día, con lo cual la lesión empeoró.

El 1/4/08 consulta en el servicio de estomatología. El paciente presentaba dolor, hipersalia, dificultad para hablar, deglutir y comer. La lengua estaba aumentada de tamaño con lesiones exofíticas de aspecto rizado y bordes festoneados compatibles con pequeñas vesículas que

Figura 1. Lesiones en dorso de lengua (primera consulta estomatológica).

Figura 2. Después del tratamiento con aciclovir. Cara dorsal y ventral de lengua.

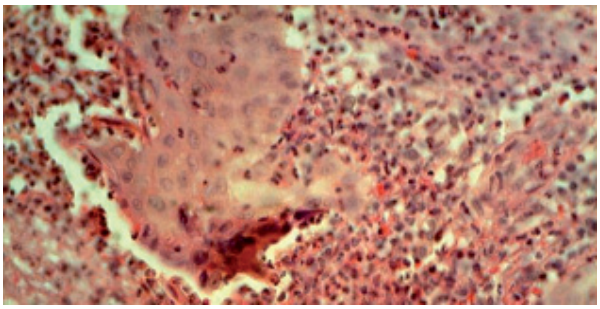


Figura 3. Biopsia de la mucosa lingual. Inmunomarcación con antisuero para VHS 1 y 2. Tinción oscura correspondiente a inclusiones virales debido a positividad nuclear y citoplasmáticas para ese inmunomarcador, precisamente en ese tipo de células.

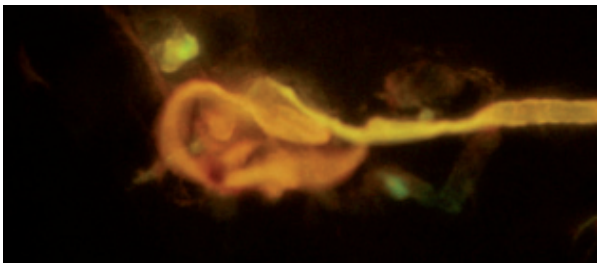


Figura 4. Microfotografía óptica por epifluorescencia de una muestra proveniente de herpes virus, teñido con naranja de acridina. Aumento 40 X. La flecha blanca muestra la cápside del herpes virus, y la flecha gris señala la vaina, la flecha blanca punteada indica una fibra de la cola.

Participaron en la investigación: T. Butler, Universidad Nacional de La Plata, La Plata; M. Cabrini, Unidad de Infectología, Hospital General de Agudos Juan A. Fernández, Buenos Aires, Argentina

http://www.siic.info

formaban unas al lado de las otras verdaderos círculos de color más blanquecino que el resto de la mucosa, con áreas ligeramente eritematosas, surcos y erosiones cubiertas por una seudomembrana amarillenta.

La inmunohistoquímica permitió alcanzar el diagnóstico de lesiones producidas por herpes virus I y II. El diagnóstico se completó con la confirmación por epifluorescencia y la observación con microsocopia electrónica MET. Al 10/4/08 el paciente presentaba una carga viral menor de 50 copias y un recuento de linfocitos T CD4 + de 123 células/µl (12%).

Luego del último diagnóstico, se interrumpió la corticoterapia y se indicó aciclovir en dosis de 4 g/día, durante tres semanas. Las lesiones retrogradaron casi en su totalidad a los pocos días.

De la lectura de la evolución de la lesión se destaca que las lesiones comenzaron a aparecer al mes de haberse instalado el primer esquema de tratamiento antirretroviral, de octubre a noviembre del mismo año, por lo cual se interpretaron como indicadoras de un síndrome de reconstitución inmune, a pesar de desconocerse inicialmente su verdadera etiología.

Discusión

Las lesiones provocadas por los virus herpes tipos 1 y 2 pueden presentar, en los pacientes con enfermedad VIH/sida, formas de presentación atípicas y modificadas de acuerdo con el estado inmunitario del sujeto. Este hecho también puede ocurrir en las mucosas genitourinaria y anal. Hemos observado asimismo que no sólo el estado inmunitario sino también la variedad antigénica del virus, el sexo, la edad y las características de la infección primaria o recidivante modifican el cuadro clínico. En este sentido, observamos pacientes adultos con gingivoestomatitis herpética o episodios de primoinfección típicos de la primera infancia o adolescencia y así como la identificación del VHS-2, que por lo general causa lesiones genitales, en las lesiones de la cavidad oral.

En las lesiones de presentación atípica, la histopatología aun tiene valor para el diagnóstico diferencial al permitir observar los cambios citopáticos en la morfología de las células, la marginación de la cromatina, lisis o necrosis o vacuolización, así como la formación de células gigantes multinucleadas.

Otros métodos de diagnóstico, como la inmunohistoquímica, ofrecen algunas ventajas. Su principal utilidad se relaciona con la posibilidad de determinar, con gran precisión, la estirpe de la célula involucrada.

La aplicación de la técnica de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) ofrece mayor fiabilidad aun. Finalmente, la prueba del anticuerpo fluorescente es hoy en día el método más rápido, viable y seguro.

Una de las consecuencias no deseadas de la restauración inmunológica asociada con la TARGA es el síndrome inflamatorio de reconstitución inmune (SIRI). Este se caracteriza por la aparición, durante los meses iniciales posteriores al inicio de la TARGA, de manifestaciones clínicas de evolución adversa por las cuales algunas infecciones previamente subclínicas se hacen clínicamente manifiestas. Se cree que estos fenómenos son resultado de la recuperación de la respuesta inflamatoria del huésped. La mayoría de los casos de SIRI se presentan dentro de los 3 primeros meses de comenzada la TARGA; más raramente, algunos casos de SIRI aparecen durante las 2 primeras semanas de tratamiento antirretroviral, lo que refleja la rápida mejoría en la función inmune secundaria a la caída en la carga viral.

El caso clínico presentado reúne las condiciones para considerarlo dentro del diagnóstico de SIRI. La observación de pequeñas vesículas, lesión elemental de las virosis herpéticas entre las lesiones existentes en la lengua coincidieron con el diagnóstico del último histopatólogo consultado. El estudio histológico, la inmunohistoquímica y la epifluorescencia brindaron un diagnóstico preciso de su etiología.

Copyrigth © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2009
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

1. Garber KA, Weathers DR. Three cases of Acquired immune deficiency syndrome (AIDS) with oral manifestations. Compendium 6(97-100):104-5, 1985.
2. Phelan JA, Freedman PD. Oral manifestations of acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) and HLVV(LAV) infection. NX J Dent 56:176, 1986.
3. Pindborg JJ, Schiodt M, Colstrip P. Oral lesions in patients with HIV infection. Tandlaegehladet 92:405-4, 1988.
4. Epstein JB, Silverman S. Oral manifestations of Human immune deficiency virus infection. Recognition and diagnosis. J Can Dent Assoc 54:413-9, 1988.
5. Jordan RCK, Main JHP. The oral manifestations of HIV infection. Can Dent Assoc J 57:59-61, 1991.
6. Greenspan D, Greenspan J, Pindborg JJ, et al. Oral manifestations of infection diseases. In: AIDS and the Dental Team, Copenhagen Munksgaard pp. 35-61, 1986.
7. Casariego Z, Cahn P, Pérez H, Casiró A, Muchinik G, Rickard E. Oral pathology is a good predictor for HIV infection in high risk population. Int Conf AIDS 6:207, 1990.
8. Barr CE, Torosian JP. Oral manifestations in patients with AIDS or AIDS-related complex. Lancet 2:288, 1986.
9. Ficarra G, Lozada-Nur F, Greenspan D, Hansen LS, Green TL. Síndrome de inmunodeficiencia acquisita (AIDS): lesión del cavo orale. (Acquire immunodeficiency syndrome (AIDS): lesions in the mouth). Mondo Odontoestomatol 28:17-26, 1986.
10. Eyeson JD, Tenant-Flowers M, Cooper DJ, Johnson NW, Warnakulasuriya KA. Oral manifestations of an HIV positive cohort in the era of highly active antiretroviral therapy (HAART) in South London. J Oral Pathol Med 31(3):169-74, 2002.
11. Ramírez Amador V, Esquivel Pedraza L, Sierra Madero J, Anaya Saavedra G, González Ramírez I, Ponce de León S. The changing clinical spectrum of human immunodeficiency virus (HIV) related oral lesions in 1.000 consecutive patients: A 12-year study in a referral center in Mexico. Medicine (Baltimore) 82(1):39-50, 2003.
12. The Phuket Declaration on Oral Health in HIV/AIDS 2004. Oral Diseases 11: 1-2, 2005.
13. Casariego Z, Ben G. Manifestaciones bucales de la infección por VIH en Argentina: estudio de 1889 casos. Medicina Oral 3(5):271-76, 1998.
14. Casariego ZJ, Herrero T, Pombo T. Estudio inmunohistoquímico de úlceras aftosas recidivantes (RAU) en dos subpoblaciones: pacientes RAU+(VIH-), RAU+ (VIH+), versus RAU/VIH+ y población control RAU-/VIH. Avances en Odontoest 17(8):399-418, 2001.
15. Bagán Sebastián JV, Milian Masanet A, Lloria de Miguel E, Cardona Tertajada F, Jiménez Soriano Y. Infecciones por virus del herpes. Medicina Oral 2(1):54, 1997.
16. Rivarola de Gutiérrez de Parra N, Tonelli de Aguinaga MEI. Citología exfoliativa de la mucosa bucal. Rev Asoc Odontol Argent 87(4/5):331-35, 1999.
17. Jawetz E, Melnick JL, Adelberg EA. Herpes virus. En Microbiología Médica XIV ed. El Manual Moderno, México, pp. 451-464, 1992.
18. Marco MM, Grasa Jordan MP, Carapeto Márquez del Prado FJ. Inmunohistoquímica: análisis crítico. Piel 13:93-98, 1988.
19. Miró JM, Martínez Chamorro E, Peña JM. Restauración inmunológica y tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA). En: Avances en el manejo del paciente infectado por HIV. Podzcamer D. Ed. team Pharma, Madrid, pp. 152-170, 1999.
20. Stoll M, Schmith RE. Immune restoration inflammatory syndrome the dark side of ssucceful antiretroviral therapy. Curr Infect Dis Rep 5:266-276, 2003.
21. Shelburne SA III, Hamill RJ, Rodríguez-Barradas MC, Greenberg SB, Atmar RL, Musher DW, et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome: emergence a unique syndrome during highly active retroviral therapy. Medicine (Baltimore) 81:213-227, 2002.
22. De Simone JSA, Pomerants RJ, babichak TJ. Inflammatory reactions in HIV-1 infected persons alter initiation of highly active antiretroviral therapy. Ann Intern Med 133:447-454, 2000.
23. Robinson MR, Csaky KG, Lee SS, Masur H, Polis MA. Fibrovascular changes misdiagnosed as CMV retinitis reactivation on a patient with immune recovery. Clin Infect Dis 38:139-141, 2004.
24. Aldeen T, Hay P, Davidnson F, Lau R. Herpes zoster infection in HIV-seropositive patients associated with highly active antiretroviral therapy. AIDS 12:1719-1720, 1998.
25. Greenspan D, Canchola AJ, Mac Phail LA, Cheikh B, Greenspan JS. Effect of highly active antiretroviral therapy on frequency of oral warts. Lancet 357:1411-1412, 2001.
26. Hoffman C, Horst HA, Albrecht H, Sdhlote W. Progressive multifocal leucoencephalophaty with unusual inflammatory response during antiretroviral therapy for human immunodeficiency virus infection. Clin Infect Dis 36:1191-1194, 2003.
27. Proia A, Ngui SL, Kaur S, Kessler HA, Trenhome GM. Reactivation of hepatitis B in patients with human immunodeficiency virus infection treated with combination antiretroviral therapy. Am J Med 108:249-251, 2000.
28. Leigh JE, Shetty K, Fidel PL jr. Oral opportunistic infections in HIV-positive individuals: review and role of mucosal immunity. AIDS Patient care STDS 18(8):443-56, 2004.
30. Trevani A, Giordano M, Salamone G, Vermeulen M, Gamberréale R,Geffener JR. Modulación de la actividad del neutrófilo en el foco inflamatorio. Mecanismos moleculares involucrados. En: Rabinovich GA. Inmunopatología molecular: nuevas fronteras en la medicina. Buenos Aires Médica Panamericana 240-43, 2004.
31. Silverstein Roy L. The vascular endothelium, endothelial cell responses to pathologic agents. En: Gallin JI, Snyderman R. Inflammation: basic correlates, 3rd ed. Edited by Lippincott Willians & Willkins, Philadelphia pp. 213-214, 1999.
32. Massouth EJ, Benencia F. Inmunidad innata frente al virus herpes. En: Rabinovich GA. Inmunopatología molecular: nuevas fronteras en la medicina. Buenos Aires Médica Panamericana 240-43, 2004.
33. Stone SF, Price P, Brochier J, French MA. Plasma bioavailable interleukin-6 is elevated in human immunodeficiency virus-infected patients who experience herpes virus-associated immune restoration desease after start of highly active antiretroviral therapy. J Infect Dis 184:1073-1077, 2001.
34. Richardson AR, Libby SJ, Fang FC. A Nitric oxide-inducible lactate dehydrogenase enables Staphylococcus aureus to resist innate. Immunity 319(5870):-1672-76, 2008.