

Diagnóstico y tratamiento de las infecciones del tracto urinario

Management of urinary tract infection

All India Institute of Medical Sciences, Nueva Delhi, India



Artículo breve escrito por el autor para la edición en papel. El artículo amplio se publica en SIIC En Internet: www.sicisalud.com/dato/dat045/05912014a.htm



Pankaj Hari, Columnista Experto de SIIC
Associate Professor, All India Institute of Medical Sciences, Nueva Delhi, India
Página del autor: www.sicisalud.com/dato/dat045/05912014a.htm

Abstract

Urinary tract infections cause significant morbidity in children and should be treated promptly and appropriately. Several urinary screening tests are available but urine culture is necessary for accurate diagnosis of UTI. Significant proportions of children with UTI have an underlying urinary tract anomaly such as VUR. Hence all children should have some investigations that should be tailored based on "high-risk" approach. Antibiotic prophylaxis is the preferred treatment of VUR and indications of surgery are limited. Parents of children with VUR should be told to maintain high index of suspicion for subsequent UTI. Recent studies have questioned the role of UTI and VUR in renal scarring and the utility of aggressive imaging following UTI. Well-designed studies are needed to assess the benefits of imaging protocols and the role of antibiotic prophylaxis in prevention of UTI and treatment of VUR. Probiotics for prevention of UTI and development of noninvasive genetic screening test for VUR are promising areas for future research.

Artículo completo en inglés: www.sicisalud.com/dato/dat045/05912014i.htm

Resumen

Las infecciones del tracto urinario (ITU) son causa importante de morbilidad en niños y se deben tratar con rapidez y apropiadamente. Existen distintas pruebas en la orina para la pesquisa pero el urocultivo es necesario para el diagnóstico preciso de la ITU. Una proporción significativa de niños con ITU presentan una alteración subyacente del tracto urinario como el reflujo vesicoureteral (RVU). Los niños con ITU deben ser estudiados sobre la base de un enfoque de "alto riesgo". Un porcentaje importante de pacientes presenta recurrencias. La estrategia que se utiliza con mayor frecuencia para evitar ITU es la administración profiláctica de antibióticos en dosis bajas. Se necesitan estudios bien diseñados para evaluar los beneficios de los protocolos de estudios por imágenes y el papel que desempeñan los antibióticos profilácticos en la prevención de ITU y el tratamiento del RVU. Los probióticos para evitar la ITU y el desarrollo de pruebas genéticas no invasivas para la pesquisa de RVU son áreas promisorias para futuras investigaciones.

Introducción

La infección del tracto urinario (ITU) es una infección bacteriana frecuente en la infancia. Es una causa importante de morbilidad en niños y es motivo de consultas ambulatorias e internaciones. Una proporción significativa de pacientes con un primer episodio de ITU presenta reflujo vesicoureteral (RVU) subyacente y cicatrices renales por lo que en estos casos podrían ser necesarios los estudios por imágenes. Las ITU en niños con RVU pueden predisponer a la aparición de cicatrices renales, que es una causa importante de hipertensión e insuficiencia renal crónica en niños.¹ Se cree que el reconocimiento temprano y el manejo adecuado del RVU podría evitar el desarrollo de la ITU. Un metaanálisis reciente puso en duda si la identificación y el tratamiento del RVU aporta beneficios clínicos.² Este artículo describe un enfoque racional relacionado con el diagnóstico, la evaluación y el tratamiento de ITU en la infancia.

Diagnóstico

Los síntomas de la ITU en niños pequeños son inespecíficos y requieren un alto índice de presunción.^{3,4} Alrededor del 5% de los niños menores de 2 años con fiebre sin foco presentan ITU.⁵ Es difícil predecir sobre la base de los síntomas si un menor padece cistitis localizada o pielonefritis. Los casos de ITU que cursan con fiebre en niños pequeños se deben tratar como pielonefritis.

El análisis de orina ayuda al diagnóstico presuntivo de ITU y facilita el inicio del tratamiento empírico. Sin embargo, es indispensable la confirmación del diagnóstico mediante el urocultivo.

La recolección de orina⁶

La recolección de una muestra no contaminada del chorro medio de orina para cultivo se realiza en los niños mayores que

han logrado el control de esfínteres. En el caso de las niñas se debe entrenar a los padres para que aparten los labios mayores durante la micción. La limpieza de la vulva en las niñas prepúberes o del meato en los niños no es necesaria.

En neonatos y lactantes, la mejor manera de obtener una muestra no contaminada es la punción suprapúbica. La muestra de orina también se puede tomar a través de una sonda vesical transuretral que se coloca transitoriamente o una bolsa que se aplica en el periné. Debido a que el índice de contaminación es inaceptablemente alto cuando se recolecta en bolsa, incluso luego de la limpieza del prepucio o del periné, esta técnica no se recomienda. La utilidad de los pañales o de las toallas absorbentes para la recolección del cultivo no es clara.

La muestra se debe transportar al laboratorio lo antes posible. Si se prevé una demora mayor de 2 horas se puede almacenar la muestra en un refrigerador a 4°C. El ácido bórico se utiliza muchas veces como conservante pero puede reducir el número de organismos y dar lugar a falsos negativos.⁷

El análisis de orina es una prueba de pesquisa útil que facilita el inicio del tratamiento en los pacientes en los que se presume ITU. Se han agregado nuevas pruebas al análisis de orina convencional con el objetivo de mejorar el valor predictivo para el diagnóstico de la ITU. La sensibilidad y especificidad de los diferentes componentes del análisis de orina se presentan en la tabla 1.

Un recuento de colonias mayor de 10⁵ UFC/ml en una muestra de orina del chorro medio no contaminada y 50 000 UFC/ml en una muestra recolectada por sonda vesical permiten establecer el diagnóstico de ITU. La presencia de bacterias en orina es suficiente en los casos de punción vesical.

Los marcadores no específicos de inflamación, como la leucocitosis, el aumento de la proteína C-reactiva, no permiten confirmar el diagnóstico de pielonefritis. Las áreas fotopénicas en la centellografía con ácido dimercaptosuccínico (CADMS) marcado con ⁹⁹Tc indican inflamación del parénquima renal y sugieren pielonefritis. Sin embargo, la detección de pielonefritis aguda mediante CADMS no cambia el tratamiento y el empleo como estudio de rutina en la práctica clínica no se justifica.⁸

Recepción: 11/1/2005 - Aprobación: 6/10/2005

Enviar correspondencia a: Dr. Pankaj Hari, Associate Professor, Department of Pediatrics, All India Institute of Medical Sciences, Ansari Nagar New Delhi, 110029, India.

Tabla 1. El análisis de orina y nuevas pruebas para el diagnóstico de ITU.^{4,7}

| Prueba | Sensibilidad (%) | Especificidad (%) |
|--------------------------------------|------------------|-------------------|
| Esterasa leucocitaria | 83 | 78 |
| Nitritos | 53 | 98 |
| Esterasa leucocitaria y nitritos | 72 | 96 |
| Leucocituria | 73 | 81 |
| Bacteria | 81 | 83 |
| Tinción de Gram, cualquier organismo | 93 | 95 |
| Catalasa | 86 | 75 |
| Lactoferrina | 93 | 89 |
| Bioluminiscencia | 96 | 70 |
| Turbidimetría | 94 | 55 |

Tratamiento

Diferenciar la pielonefritis aguda de la cistitis en un niño con ITU es difícil y engorroso. Clínicamente, la ITU se puede clasificar en ITU complicada e ITU sin complicaciones.

ITU grave o complicada

La presencia de fiebre de más de 39°C, signos importantes de toxicidad, vómitos persistentes, deshidratación y dolor a la palpación en la fosa lumbar sugieren el diagnóstico de ITU complicada.³ Los menores de 3 meses y los casos de ITU complicada deben ser internados y tratados con antibióticos por vía parenteral.⁶ Se prefieren cefalosporinas de tercera generación (cefotaxima y ceftriaxona) (tabla 2). Usualmente se debe administrar un solo antimicrobiano en las infecciones adquiridas en la comunidad, mientras que las combinaciones se deben reservar para los casos críticos.⁹ Una revisión reciente de Cochrane encontró que la eficacia de la cefixima administrada por vía oral es similar a la terapia parenteral en los niños con diagnóstico presuntivo de pielonefritis aguda.¹⁰ También se vio que la terapia con una dosis diaria intravenosa de aminoglicosidos es efectiva y segura.¹⁰

La terapia intravenosa se administra durante los primeros 2 o 3 días. Luego de conocer la sensibilidad antimicrobiana se puede modificar el tratamiento según el resultado. Cuando el paciente mejora y puede tomar líquidos, puede comenzarse con antibióticos orales. La duración óptima del tratamiento puede discutirse. En la mayoría de los niños febriles con ITU existen indicios de pielonefritis,⁵ por ello muchos estudios recomiendan en niños pequeños tratar las infecciones urinarias que cursan con fiebre durante 7 a 14 días.^{4,11}

ITU no complicada

Los niños de más de 3 a 6 meses que toleran por vía oral y no presentan signos de toxicidad pueden tratarse con antibióticos orales (tabla 2). Para la ITU sin complicaciones en niños por lo demás sanos en los que predominan síntomas del tracto urinario inferior, un tratamiento de 3 a 5 días es igual de eficaz que la terapia que dura de 7 a 10 días.¹²

Se espera que con el tratamiento adecuado la fiebre resuelva en 48 a 72 horas. Incluso con la terapia apropiada, comprobada mediante urocultivos repetidos, la fiebre puede persistir durante 3 días. El urocultivo de rutina luego del tratamiento es innecesario a menos que no mejoren los síntomas.¹³ Luego del tratamiento antimicrobiano se debe comenzar la profilaxis con dosis bajas de antibióticos en niños con ITU recurrente o menores de 6 meses hasta que se realicen los estudios por imágenes del tracto urinario.

El objetivo de los estudios por imágenes es identificar las alteraciones urológicas que predisponen al niño a la pielonefritis y detectar la presencia de cicatrices renales.

La ecografía renal (ER) reemplazó a la pielografía intravenosa (PIV) en la evaluación de la anatomía macroscópica del tracto urinario. La ER no tiene la sensibilidad suficiente para detectar la presencia de hidronefrosis o de hidrouréter secundarios al RVU debido a la naturaleza dinámica del reflujo. También es un estudio de baja sensibilidad para la pielonefritis aguda y las cicatrices renales.

Todas las variantes de la cistografía requieren la colocación de sonda y son invasivas, con riesgo potencial de ITU. Entre todas estas pruebas la cistouretrografía retrógrada (CUGR) provee mayor información con el costo de una mayor radiación. La cistouretrografía miccional (CUGM) es la prueba de elección para el

diagnóstico de RVU. La CUGM permite identificar el grado de RVU y define la anatomía y función de la uretra y la vejiga. La sensibilidad de la CUGM puede aumentar mediante procedimientos cíclicos, por ejemplo, con el llenado de la vejiga, en los que se hace orinar al lactante 2 o 3 veces. Sin embargo, la CUGM cíclica representa una alta exposición a la radiación, que es inaceptable.¹⁴

La cistouretrografía directa con radionucleidos (CGDR) es una alternativa para la evaluación diagnóstica del RVU. Este método tiene mayor índice de detección que la CUGM con menor exposición a la radiación. La desventaja de la CGDR es que la resolución anatómica es baja, con escasa visualización de la uretra y con capacidad restringida para determinar el grado de reflujo. Es útil para el seguimiento del RVU debido a que la radiación es mínima.

En la ecocistografía con contraste (ECC) se utiliza un agente de contraste (microburbujas de aire) que se administra dentro de la vejiga mediante una sonda transuretral. Alcanza una sensibilidad y una especificidad equivalentes a la de la CUGM en el RVU dilatado.¹⁴ Con mayor refinamiento e imágenes contrastadas armónicamente puede detectar el RVU de bajo grado en forma confiable. La ECC ofrece un método no ionizante para la evaluación del RVU al costo de una menor precisión para definir el grado de reflujo, que depende del operador y del equipo, con detalles insuficientes de la anatomía uretral y de los uréteres y con escasa información funcional.

Las imágenes de la corteza renal con CADMS son sensibles y específicas para el diagnóstico de pielonefritis aguda. Este método se caracteriza por la disminución en la captación del trazador radiactivo debido a la isquemia cortical y a la disfunción medular durante la infección aguda. Puede detectar las cicatrices renales y evaluar la función renal. Para identificar cicatrices renales se debe realizar 4 a 6 meses después de la infección.

Protocolos recomendados

Todos los niños con ITU deben ser evaluados para poder identificar las alteraciones subyacentes del tracto urinario.⁶ No obstante, la ITU es tan frecuente que muchos niños sin alteraciones del tracto urinario pueden ser sometidos a estos estudios sin ningún beneficio. Entonces, debe adoptarse un enfoque de "alto riesgo".

Las recomendaciones para la evaluación luego del primer episodio de ITU son variables. El *Royal College of Physicians* (RCP)¹⁵ aconseja ER, CUGM y CADMS en los niños menores de 1 año y CUGM y CADMS en niños entre 1 y 7 años. Las recomendaciones del RCP que aconsejan ER y CADMS en niños mayores de 1 año se

Tabla 2. Antibióticos para el tratamiento y la profilaxis de las infecciones del tracto urinario.

| Druga | Dosis (mg/kg/día) |
|---|----------------------------|
| Tratamiento | |
| Oral | |
| Amoxicilina o amoxicilina y ácido clavulánico | 30-40 divididos en 3 dosis |
| Cefalexina | 30-50 divididos en 3 dosis |
| Cefadroxilo | 30-40 divididos en 2 dosis |
| Cefixime | 10 divididos en 2 dosis |
| Ciprofloxacina | 10-20 divididos en 2 dosis |
| Parenteral | |
| Ampicilina | 100 divididos en 3 dosis |
| Gentamicina (dosis única de 5 mg/kg/día) | 5-6 en 1 o 2 dosis |
| Amikacina (15 mg/kg/día en dosis única) | 15-20 en 1 o 2 dosis |
| Cefotaxima | 100 divididos en 3 dosis |
| Ceftriaxona | 75-100 en 1 o 2 dosis |
| Profilaxis | |
| Cotrimoxazol | 1-2 de trimetoprima |
| Nitrofurantoína | 1-2 |
| Acido nalidixico | 15-20 |
| Cefalexina | 10 |
| Cefadroxilo | 3-5 |
| Cefaclor | 5-10 |
| Cefixime | 2 |

Tabla 3. Factores de riesgo de ITU recurrente.

| |
|---|
| Niñas |
| Edad < 6 meses |
| Uropatía obstructiva |
| RVU grave (Grado III-V) |
| Pielonefritis a repetición |
| Disfunción de la evacuación |
| Constipación |
| Vejiga neurogénica con sondajes repetidos |
| Fimosis |

realizan sobre la base de que en la mayoría de los casos la CADMS anormal puede ser clave para detectar RVU subyacente. Un estudio reciente demostró que el RVU dilatante y la ITU recurrente son poco probables en niños con CADMS normal y sugieren que la CUGR puede ser innecesaria en estos pacientes. Si se sigue esta política, podría restringirse el número de CUGM. La *American Academy of Pediatrics* (AAP)³ recomienda la ER y la CUGM en niños pequeños con edades comprendidas entre los 2 meses y 2 años. Estas normas no incluyen la CADMS en estos niños.

El *Indian Pediatric Nephrology Group* (IPNG)⁶ recomienda ER, CUGM y CADMS en todos los menores de 2 años. La CADMS y la ER se aconsejan en todos los niños entre 2 y 5 años y en los mayores de 5 años sólo la ER. Se propone que todos los niños vulnerables podrían haber desarrollado las cicatrices en la infancia,¹⁶ que podrían ser detectadas mediante CADMS y ER. El reflujo moderado que podría no ser identificado con este enfoque se asume que no contribuye con el desarrollo de las cicatrices renales. La CUGM se realiza si los hallazgos de la CADMS o de la ER son anormales.

Los niños con ITU recurrente deben ser evaluados independientemente de la edad con ER, CADMS y CUGM.

Beneficios de los estudios por imágenes

Las recomendaciones de los estudios por imágenes luego de la ITU se realizan sobre la base de que la detección temprana de las alteraciones urológicas, en especial el RVU, podría mejorar la evolución.

Pocos estudios bien diseñados examinaron el valor de estos protocolos por imágenes.^{8,17,18} Una investigación que evaluó en forma metódica el protocolo de la AAP encontró que la importancia de la ecografía en el momento de la enfermedad era limitada y que la única prueba útil en la evaluación de un primer episodio de ITU en niños menores de 2 años era la CUGM.⁸ La escasa utilidad de la ER podría atribuirse al extendido uso de la ecografía prenatal que puede detectar la mayor parte de las obstrucciones congénitas del tracto urinario. Sin embargo, en los países en vías de desarrollo la ecografía prenatal no es universal como en los países desarrollados. La utilidad de la CADMS también se estudió en niños menores de 2 años y se demostró que las posibilidades de detectar cicatrices renales ante la ausencia de RVU eran muy bajas. Además, los resultados de la CADMS no afectaron el tratamiento de estos pacientes. También se cuestionó la utilidad de la CADMS en los lactantes menores de 2 meses. Se encontró que estas pruebas eran anormales sólo cuando el RVU era de grado III o mayor.¹⁸

Más recientemente se cuestionó el papel del RVU y la UTI en la producción de las cicatrices renales. Algunos estudios sugieren que las anomalías del parénquima renal en el RVU reflejan las cicatrices renales asociadas con el RVU dilatado en lugar del daño producido por la UTI.¹⁹ La contribución de las pequeñas cicatrices renales a la aparición de hipertensión y el beneficio del tratamiento agresivo del RVU en la nefropatía terminal no han sido comprobados.²⁰ Un metaanálisis reciente no pudo identificar un beneficio claro con las intervenciones como la profilaxis con antibióticos o la cirugía en el RVU primario.² Si el RVU no fuese tratable, entonces los protocolos por imágenes para detectarlo podrían ser redundantes. La pregunta acerca de si el RVU debe tratarse sólo podría ser contestada a través de ensayos controlados con placebo con el poder adecuado y bien diseñados que evalúen la profilaxis con antibióticos con un seguimiento suficiente. Hasta que estos datos estén disponibles se debe continuar la evaluación de los niños con ITU para detectar el RVU.

ITU recurrente

La recurrencia luego del primer episodio de UTI se observa en 30% a 50% de los niños.²¹ Es más común en los lactantes. De estas recurrencias la mayoría se produce dentro de los tres meses del episodio inicial. *Escherichia coli* es el organismo más comúnmente causante de esta infección. La incidencia de infección por especies de *Proteus*, *Klebsiella* y *Enterobacter* es alta en los niños con ITU recurrente. Varios factores predisponentes para ITU recurrente se presentan en la tabla 3.²¹

Las intervenciones que han sido relacionadas con la disminución de la incidencia de ITU son el alivio de la constipación y de la disfunción de la evacuación. Se considera que el amantamiento confiere protección contra la ITU en lactantes.²² La profilaxis antibiótica se indica en los niños con riesgo alto de recurrencia.

Los probióticos en la ITU

Los probióticos son microorganismos vivos que cuando son administrados en cantidades adecuadas confieren beneficios en la salud del huésped. Se están desarrollando algunos probióticos que podrían ser útiles en la ITU. Los probióticos disponibles en el presente no se recomiendan para el tratamiento o la prevención de la ITU.²³

La profilaxis antibiótica

A pesar de que los indicios de los beneficios de la profilaxis con bajas dosis de antibióticos por un período prolongado no son muy contundentes,²⁴ es la estrategia más utilizada en la práctica clínica para evitar la ITU. La profilaxis antibiótica se recomienda en (i) lactantes en los que se encuentra pendiente la evaluación completa, (ii) niños con RVU y (iii) niños con ITU febril recurrente incluso si el tracto urinario es normal. Las drogas que se utilizan en la profilaxis (tabla 2) se administran en una dosis única a la hora de acostarse.^{1,6}

El antibiótico ideal para la profilaxis debe tener un espectro de acción amplio y lograr concentraciones urinarias altas con alteración mínima de la flora intestinal. El mecanismo de acción preciso de la profilaxis con dosis bajas de antibióticos no se conoce. Las drogas utilizadas con mayor frecuencia en la profilaxis prolongada son la nitrofurantoína y el cotrimoxazol. La ITU que tiene lugar durante la profilaxis puede ser consecuencia del incumplimiento del tratamiento o del desarrollo de resistencia bacteriana, en especial con trimetoprima. La nitrofurantoína se asocia con náuseas y vómitos y esto puede llevar a que se interrumpa la terapia en una proporción significativa de pacientes. La cefalexina se prefiere en los lactantes pequeños y en aquellos con deficiencia de la enzima, glucosa-6-fosfato deshidrogenasa. La cefixima en dosis bajas también es efectiva y segura en la prevención de la ITU recurrente.²⁵

Bacteriuria asintomática

Esta implica bacteriuria significativa en dos o más ocasiones en un niño asintomático. La frecuencia de bacteriuria asintomática es del 1% en niñas y 0.05% en varones. Los organismos aislados en la mayor parte de estos casos son *E. coli* de baja virulencia. La condición es benigna, no produce daño renal y remite espontáneamente con el tiempo. No obstante, la erradicación de estos organismos no patogénicos puede llevar a la aparición de infección sintomática por cepas más virulentas. Por lo tanto, el uso de antibióticos y la profilaxis antibiótica no están indicados para tratar la bacteriuria asintomática.²⁶

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2005

El autor no manifiesta «conflictos de interés».



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

La angiotensina II y la inflamación: el efecto de la inhibición de la ECA y del bloqueo del receptor de angiotensina II

Angiotensin II and inflammation: the effect of ACE-inhibition and angiotensin II receptor blockade

Kaleida Health, Buffalo, EE.UU.



Paresch Dandona, Columnista Experto de SIIC
Director, Diabetes-Endocrinology Center of WNY; Chief of the
Division of Endocrinology, State University of New York at Buffalo,
and Kaleida Health, Buffalo, EE.UU.

Página del autor: www.siicsalud.com/dato/dat045/05o25000a.htm

Abstract

It has recently been shown that angiotensin II (Ang II) exerts a pro-inflammatory effect on leucocytes, endothelial cells and vascular smooth muscle cells. This review discusses the effect of Ang II on inflammation and oxidative stress and the anti-inflammatory effects of ACE inhibitors and Ang II receptor blockers (ARBs). Ang II, acting via at type1 receptor, activates nuclear factor kappa B (NF-kB, an inflammatory transcription factor) mediated transcription and gene expression and increases adhesion molecules and chemokines, thereby predisposing to a pro-thrombotic state as well as plaque rupture. Ang II also stimulates NADPH oxidase and enhances ROS production. This decreases nitric oxide bioavailability and causes endothelial dysfunction. Valsartan suppresses ROS (O₂[•]) generation by leucocytes and intranuclear NF-kB binding activity; it increases inhibitory kappa B (IκB) expression while decreasing plasma CRP concentrations. It is likely that this action of ARBs contributes to their beneficial effects on cardiovascular events in clinical outcome studies.

Artículo completo en inglés: www.siicsalud.com/dato/dat045/05o25000i.htm

La angiotensina II (ANG II) es un vasoconstrictor potente cuya función, en condiciones de hipovolemia o hipotensión, es mantener el tono vascular y así conservar la presión arterial en valores adecuados. Esta fue la primera función reconocida de la angiotensina II y a la cual le debe su nombre.

La angiotensina II presenta distintas propiedades además del efecto vasoconstrictor. Induce la secreción de aldosterona en la zona glomerular de la corteza suprarrenal. En situaciones de hipotensión esto provoca retención de agua y sodio con aumento significativo del volumen circulante, que junto con el efecto vasoconstrictor eleva o mantiene la presión arterial dentro de límites normales. Los niveles inapropiadamente elevados de ANG II pueden provocar hipertensión mediante la vasoconstricción y la retención de agua y sodio. El mejor ejemplo es la hipertensión renal, en la cual la isquemia del aparato yuxtglomerular del riñón conduce a la secreción de renina. La renina, a su vez, induce la conversión del angiotensinógeno a angiotensina I; mientras que la enzima convertidora de angiotensina (ECA) es la encargada de convertir la angiotensina I en ANG II. Estos cambios pueden tener lugar en la circulación (plasma) o en los tejidos, especialmente en la pared arterial. También la ANG II ejerce un efecto proagregante plaquetario que disminuye con los inhibidores de la ECA.¹⁻³

Recientemente se demostró que ejerce un efecto proinflamatorio en los leucocitos y en las células endoteliales; así como efectos mitogénicos y proinflamatorios en las células del músculo liso vascular.⁴⁻¹⁰ También se comprobó que interfiere con la

Resumen

Recientemente se demostró que la angiotensina II ejerce un efecto proinflamatorio en los leucocitos, células endoteliales y células del músculo liso vascular. Esta reseña analiza el efecto de la angiotensina II en la inflamación y el estrés oxidativo; así como la acción antiinflamatoria de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) y de los bloqueantes del receptor de angiotensina II (BRA). La angiotensina II, por medio del receptor AT tipo 1, activa la transcripción y expresión genética mediada por el factor nuclear kappa B (FN-kB, un factor de transcripción de la inflamación) e incrementa las moléculas de adhesión y las quimiocinas, lo que predispone a un estado protrombótico y a la ruptura de placas ateromatosas. También la angiotensina II estimula la NADPH (fosfato de nicotinamida adenina dinucleótido reducido) oxidasa y aumenta la producción de especies reactivas de oxígeno (ERO). Esto disminuye la biodisponibilidad de óxido nítrico y provoca trastornos en la función endotelial. El valsartán suprime la producción de ERO (O₂[•]) en los leucocitos y la actividad ligadora intranuclear del FN-kB, aumenta la expresión del inhibidor kappa B (IκB) mientras que disminuye los niveles plasmáticos de la proteína C-reactiva (PCR) en plasma. Esta acción podría contribuir al efecto beneficioso de los BRA sobre los eventos cardiovasculares observado en los resultados de los estudios clínicos.

transducción de señales de la insulina, lo cual podría contribuir con la resistencia a esta hormona.¹¹⁻¹² Los efectos mencionados previamente están mediados por los receptores de angiotensina tipo 1 (AT-1). La ANG II también ejerce efectos mediante los receptores de angiotensina tipo 2 (AT-2). Estos efectos son diferentes e incluyen la liberación de óxido nítrico (NO) que es vasodilatador, inhibidor de la agregación plaquetaria y antiinflamatorio y puede facilitar la acción de la insulina.¹³⁻²¹ Las acciones mediadas por los receptores AT-2 son diametralmente opuestas a las mediadas por los AT-1 y probablemente constituyan los efectos dominantes cuando los receptores AT-1 están inactivos o bloqueados.

Estudios realizados en las células endoteliales y del músculo liso vascular demostraron que la ANG II, cuando actúa por medio de la vía del receptor AT-1, estimula la oxidasa del fosfato de nicotinamida adenina dinucleótido reducido (NADPH) (distintas investigaciones mostraron acciones en las diferentes subunidades de este complejo) y aumenta la producción de las especies reactivas del oxígeno (ERO).²²⁻²³ Esto disminuye la biodisponibilidad de NO y provoca trastornos en la función endotelial.¹⁴

La ANG II incrementa la unión del factor nuclear kappa B (FN-kB) al ADN, la translocación nuclear de las subunidades p65/p50 y la degradación citosólica del inhibidor kappa B (IκB).⁴ Cuando la ANG II actúa por medio de la vía de los receptores AT-1 también activa la transcripción y expresión genética mediada por el FN-kB.⁶ Además, incrementa las moléculas de adhesión, citocinas y quimiocinas mediante la activación del FN-kB y del activador de la proteína 1 (AP-1), lo cual predispone a un estado protrombótico y de ruptura de placas ateromatosas.⁵⁻¹⁰ Se cree que todos estos efectos de la ANG II probablemente se deban, en gran medida, al aumento del estrés oxidativo.

La ANG II se encuentra en altas concentraciones en las células endoteliales y los niveles de receptores AT-1 y de ECA están au-

Recepción: 14/9/2004 - Aprobación: 30/7/2005

Participaron en la investigación: Sandeep Dhindsa, MD; Rajesh Garg, MD, Kaleida Health,

Enviar correspondencia a: Paresch Dandona. 3 Gates Circle, Buffalo, NY 14209, EE.UU.

mentados en los monocitos aislados de las lesiones ateroscleróticas. Los receptores de ANG II también se pueden encontrar en las plaquetas, el endotelio y las células del músculo liso vascular. Debido a que las plaquetas contienen 5-hidroxitriptamina (5-HT), noradrenalina e histamina en sus cuerpos densos y proteína CD40 en sus gránulos alfa, la activación y la agregación plaquetaria llevan a la liberación de factores proinflamatorios. La ANG II probablemente sea un mediador de la inflamación a través de diferentes vías. La ANG II también interfiere con las señales de la insulina. Esto puede inhibir el efecto antiinflamatorio de esta hormona²⁴⁻²⁵ y así puede ejercer su acción proinflamatoria.

Por lo tanto, se puede esperar que:

- la actividad aumentada de la ANG II en forma crónica y continua pueda tener un efecto proaterogénico, debido a que la aterosclerosis es un proceso inflamatorio de la pared arterial, además de su efecto vasoconstrictor;

- la supresión de la actividad de la ANG II podría tener un efecto antiinflamatorio y antiaterogénico potencial;

- la actividad aumentada de la ANG II en forma crónica también pueda conducir a un estado de resistencia a la insulina que puede solucionarse luego de la supresión de la actividad de la angiotensina.²⁶

Resulta interesante que un estudio reciente acerca del efecto del valsartán, un bloqueante del receptor de angiotensina (BRA), demostró que esta droga suprime la producción de las ERO como el superóxido (O_2^*) por los leucocitos y la actividad ligadora intranuclear de FN-kB; aumenta la expresión del I κ B; mientras que disminuye las concentraciones plasmáticas de proteína C-reactiva (PCR).²⁷ La supresión de la producción de las ERO puede traer como consecuencia la inhibición de la peroxidación de lípidos, que es esencial para la aterogénesis y de la estimulación de la inflamación mediada por los radicales de O_2^* . La supresión de la actividad ligadora intranuclear de FN-kB podría implicar la interrupción de la transcripción de una serie de genes proinflamatorios entre los que se incluyen los de las citocinas proinflamatorias como el factor de necrosis tumoral (FNT) alfa y de la interleuquina 6 (IL-6), las quimiocinas como la proteína quimioatrayente de los monocitos (MCP-1), las moléculas de adhesión tales como la molécula de adhesión intercelular-1 (ICAM-1) y la molécula de adhesión de las células vasculares (VCAM-1) y el de la NADPH oxidasa que es la enzima encargada de generar radicales de O_2^* .²⁸

La caída de las concentraciones plasmáticas de la PCR indica la supresión de la inflamación sistémica. Desde que se demostró recientemente que la PCR es un mediador de la inflamación (expresión de MCP-1 e ICAM-1 y supresión de la expresión de la sintetasa del óxido nítrico [NOS] endotelial) su supresión puede ejercer un efecto antiinflamatorio adicional.²⁹⁻³⁰ También se observó que la PCR incrementó el tamaño del infarto de miocardio en los experimentos con animales.³¹

Además del estudio que se mencionó anteriormente, otros ensayos también comprobaron la supresión de las citocinas proinflamatorias y del estrés oxidativo con los BRA. En un estudio cruzado, aleatorizado controlado con placebo,³² el candesartán administrado a sujetos con hipertensión en una dosis diaria de 16 mg durante 2 meses, redujo significativamente los niveles plasmáticos de malondialdehído y mejoró el flujo porcentual mediado por la respuesta dilatadora a la hiperemia (de 5.17% a 6.22%). Además disminuyó los niveles plasmáticos de MCP-1, del FNT-alfa y del activador del inhibidor de plasminógeno (IAP-1). No hubo cambios en los niveles plasmáticos de PCR, metaloproteínasa 9 de la matriz (MPM-9), antitrombina III o fibrinógeno. Tampoco hubo correlación significativa entre los cambios de los mediadores de la inflamación y la reducción de la presión arterial. Un estudio previo con candesartán en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva³³ demostró el descenso de los niveles plasmáticos de ICAM-1, VCAM-1, FNT-alfa e IL-6 luego de dos semanas de tratamiento.

En muestras de tejido mamario interno de pacientes sometidos al injerto de puente arterial coronario, el tratamiento previo por tiempo prolongado con BRA disminuyó en forma significativa la concentración de gp-91phox (la subunidad limitante de la NADPH oxidasa ubicada en la membrana celular) con el consecuente descenso del estrés oxidativo y posiblemente de la inflamación, debido a que las ERO estimulan los mecanismos inflamatorios.³⁴

En otro estudio³⁵ con pacientes normotensos y enfermedad arterial coronaria, el irbesartán, otro bloqueante de los receptores AT-1, administrado durante 4 meses redujo significativamente los niveles séricos de la VCAM-1 en un 36% y del receptor II del FNT-alfa en un 52% en comparación con los valores basales. También los niveles séricos de superóxido descendieron un 54%, pero no hubo cambios en las concentraciones séricas de PCR o de la eritrosedimentación (ERS). Si bien los pacientes con enfermedad arterial coronaria presentaban niveles elevados de VCAM-1, superóxido y del receptor II del FNT-alfa al inicio, en comparación con un grupo control (sin enfermedad coronaria), no se observaron diferencias en los niveles de PCR o de la ERS basales en ninguno de los dos grupos. Es destacable que a lo largo del estudio los niveles de superóxido descendieron en forma continua; mientras que los niveles de VCAM-1 y del receptor II de FNT-alfa fueron máximos a las 12 semanas.

En una investigación reciente,³⁶ 112 pacientes con enfermedad arterial coronaria con valores de lipoproteínas de baja densidad (LDL) menores de 100 fueron asignados en forma aleatoria para recibir tratamiento con quinapril, irbesartán o placebo durante 24 semanas junto con su tratamiento con atorvastatina y aspirina. El irbesartán y el quinapril redujeron los niveles séricos de IL-6 y la unión de los monocitos a los anticuerpos monoclonales CD11b.

Con esto queda claro que los BRA ejercen una acción antiinflamatoria aguda dentro de los 7 días desde el inicio del tratamiento y durante un período más largo. Este efecto es muy importante en el contexto de la aterogénesis y la insuficiencia cardíaca congestiva, que se caracterizan por el estrés oxidativo y la inflamación. Es probable que las dos acciones de los BRA (la supresión del estrés oxidativo y de la inflamación) contribuyan a los efectos beneficiosos sobre los eventos cardiovasculares observados en los estudios clínicos. Es destacable que en dichos estudios los BRA también redujeron la incidencia de diabetes tipo 2, si se considera que la inflamación contribuye con la resistencia a la insulina y que la ANG II interfiere con la transducción de señales de esta hormona.³⁷

Con relación a los inhibidores de la ECA, hay estudios que demostraron que su uso puede disminuir en forma significativa los eventos cardiovasculares y la incidencia de diabetes mellitus tipo 2.³⁸⁻⁴⁰ A pesar de que los datos disponibles con respecto al efecto antiinflamatorio específico de la inhibición de la ECA son escasos, es probable que puedan ejercer dicha acción. En un ensayo aleatorizado y controlado con placebo, el ramipril administrado durante 14 días en pacientes con infarto agudo de miocardio de pared anterior, descendió los niveles de PAI-1 en un 44% en dos semanas, en comparación con el placebo.⁴¹ En nuestra investigación, en la cual se demostró que el valsartán posee efecto antiinflamatorio, el quinapril administrado en dosis de 40 mg diarios durante una semana no demostró este efecto. Es posible que con el quinapril y otros inhibidores de la ECA el tiempo requerido para que ejerzan sus acciones biológicas sea mayor, a diferencia de los BRA que bloquean rápidamente la actividad de la ANG II. La inhibición significativa de la ECA en los tejidos y en el plasma por los inhibidores de esta enzima puede llevar más tiempo. Se estima que en los seres humanos, el 40% de la ANG II se produce mediante vías diferentes de la ECA, lo cual sugiere que los BRA podrían presentar mayor potencial para bloquear el sistema renina angiotensina que los inhibidores de la ECA.^{42,43} Esto puede explicar los resultados observados en nuestra investigación. En este mismo estudio, la simvastatina en dosis altas de 80 mg no demostró el efecto antiinflamatorio. Al igual que con los inhibidores de la ECA, es posible que el tiempo requerido para obtener el efecto antiinflamatorio de las estatinas sea mayor.

Como se analizó previamente, los BRA disminuyeron la resistencia a la insulina y la inflamación.²⁶ Los agentes que activan el receptor gamma activado por proliferadores de peroxisomas (PPAR-gamma, conocidos como tiazolidinedionas) se usan con frecuencia para tratar la diabetes mellitus tipo 2 y el síndrome de ovario poliquístico (SOP, un estado de resistencia a la insulina) debido a que mejoran la sensibilidad a esta hormona. Demostramos que las tiazolidinedionas (TZD) también presentan efecto antiinflamatorio claro.^{44,45} En este sentido, es interesante que se haya podido demostrar que las TZD demoraron la aparición de

hipertensión y mejoraron la disfunción endotelial en ratas que recibieron una infusión de ANG II y, asimismo, disminuyeron la expresión de los receptores AT-1 en cultivos de células de músculo liso vascular.^{46,47}

En vista del rápido efecto antiinflamatorio y la supresión de las ERO, los BRA podrían convertirse en agentes de suma utilidad en situaciones clínicas en las que se necesita un rápido efecto antiinflamatorio, por ejemplo en el infarto agudo de miocardio. Ante la ausencia de efectos colaterales importantes, esta clase de drogas se podrían utilizar para evitar la aparición de enfermedad cardiovascular en los adultos de edad mediana en general. También otro uso potencial podría ser la prevención de la diabetes tipo 2 en pacientes obesos, la resistencia periférica a la insulina o el síndrome metabólico. La ausencia de efectos adversos y la cantidad de efectos beneficiosos comprobados en estudios clínicos con relación a los eventos cardiovasculares y la manifestación de diabetes tipo 2 sugieren que estas drogas podrían ser utilizadas en el futuro en preparaciones que contengan varias drogas.

Estas clases de drogas podrían ser ideales en la presentación de "polipíldoras" que contengan aspirina, estatinas, BRA e inhibidores de la ECA.

Estos datos iniciales sugieren la necesidad de llevar a cabo investigaciones similares con otras clases de drogas cardiovasculares con las que se hayan comprobado mejoras en los resultados clínicos con relación a las complicaciones ateroscleróticas. Estas investigaciones podrían revelar las propiedades antiinflamatorias y antioxidantes de estas drogas. Incluso se especula que sería interesante realizar estudios adicionales que utilicen combinaciones de estas drogas.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2005

Los autores no manifiestan «conflictos de interés».



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

Tratamiento farmacológico del dolor neuropático

Pharmacological management of neuropathic pain

Rampark Pain Centre, Lurgan, Reino Unido



Artículo breve escrito por el autor para la edición en papel. El artículo amplio se publica en SIIC. En Internet: www.siicsalud.com/dato/dat046/05o31009a.htm



Gary McCleane, Columnista Experto de SIIC
Consultant in Pain Management, Rampark Pain Centre, Lurgan, Reino Unido

Página del autor: www.siicsalud.com/dato/dat044/05o31009a.htm

Abstract

In health, the nervous system exists in a balance between inhibitory and excitatory influences. This balance may be upset if neural tissue is damaged or irritated and may give rise to neuropathic pain. Such neuropathic pain does not respond consistently to opioid analgesics or NSAIDs and it may be necessary to utilize other therapeutic agents with known activity on either the excitatory or inhibitory components of the pain pathway. These other agents are traditionally considered with reference to their original uses. With respect to the opioids, increasing evidence points to an analgesic effect in neuropathic pain, although concerns regarding tolerance and dependence still prevent more widespread use. The anticonvulsants comprise a group of compounds possessing anticonvulsant and analgesic properties, but each possesses differing modes of action and so several members of the class should be tried before a conclusion is reached that they, as a whole, are ineffective. TCAs may also have a role in the treatment of neuropathic pain. Topical TCAs may also have a role where the area of neuropathic pain is small. Other options, such as SSRIs, membrane stabilizers, capsaicin, baclofen and clonidine may have potential in treating neuropathic pain.

Artículo completo en inglés: www.siicsalud.com/dato/dat046/05o31009a.htm

En virtud de la cada vez mayor complejidad de la medicina moderna se podría perdonar cuestionar la intención de destacar el tratamiento de diversos trastornos que muchos facultativos

Recepción: 8/4/2005 - Aprobación: 26/9/2005

Página del autor: www.siicsalud.com/dato/dat046/05o31009a.htm

Enviar correspondencia a: Gary McCleane MD, Consultant in Pain Management, Rampark Pain Centre, 2 Rampark, Lurgan, BT66 7JH, N. Ireland, Reino Unido.

Resumen

En condiciones normales, en el sistema nervioso existe equilibrio entre los estímulos inhibitorios y excitatorios. Este equilibrio puede verse afectado si el tejido nervioso se daña o irrita, lo que puede originar dolor neuropático. Dicho dolor no responde consecuentemente a los analgésicos opioides o a los antiinflamatorios no esteroideos y puede ser necesario el empleo de otros agentes terapéuticos con actividad conocida sobre las vías inhibitorias y excitatorias del dolor. Estos otros agentes se consideran, tradicionalmente, en referencia a su empleo original. Con respecto a los opioides, el creciente número de datos apunta a un efecto analgésico en el dolor neuropático, aunque las preocupaciones acerca de su tolerancia y dependencia aún impiden su uso más extendido. Los anticonvulsivos comprenden un grupo de compuestos que poseen propiedades analgésicas y anticonvulsivas, pero cada uno posee mecanismos de acción diferentes y por ello diversos miembros de esta clase deberían probarse antes de arribar a la conclusión de que, en conjunto, no resultan efectivos. Los antidepresivos tricíclicos también pueden desempeñar un papel en el tratamiento de este tipo de dolor. Los miembros de este grupo que se aplican por vía tópica pueden también tener un papel para la terapéutica cuando el área dolorosa es pequeña. Otras opciones, como los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, estabilizadores de membranas, capsaicina, baclofeno y clonidina pueden tener potencial para el tratamiento del dolor de origen neuropático.

pueden considerar infrecuentes y que, en consecuencia, podrían pertenecer al terreno del especialista. Por ejemplo, muchos estudios de dolor neuropático en seres humanos se realizan en pacientes con neuralgia del trigémino o con neuralgia posherpética, las cuales, si bien se asocian con dolor insoportable, no son los trastornos dolorosos más frecuentes que se observan en la práctica diaria. No obstante, lo que se ha aprendido a partir de estos trastornos y de su terapéutica tiene consecuencias importantes para el tratamiento analgésico de otras patologías más frecuentes o comunes, pero exteriormente diferentes.

El dolor neuropático es aquel que se origina a partir del daño o de la disfunción del tejido nervioso. Este traumatismo produce anomalías de la función neurológica que son percibidas por el paciente como los síntomas y los signos del dolor neuropático. Incluyen entumecimiento, dolor punzante, urente o lacerante, parestesias-disestesias y alodinia (dolor provocado por estímulos que habitualmente no son dolorosos). Puede observarse cómo estos signos y síntomas podrían estar originados por hipoactividad o hiperactividad del tejido nervioso y, desde una perspectiva práctica, habitualmente tratamos estas características del dolor neuropático en vez de su etiología subyacente.

En consecuencia, las enseñanzas sobre los trastornos dolorosos neuropáticos prototípicos, como el dolor de la neuropatía diabética y de la neuralgia posherpética, pueden ser aplicados a cualquier trastorno en los cuales los signos y síntomas del dolor neuropático son claros. Por ejemplo, el prolapso de un disco intervertebral, si invade el nervio, puede originar dolor urente o punzante, entumecimiento, parestesia y alodinia. El tratamiento farmacológico de este tipo de dolor difiere poco del de la neuralgia posherpética, en la que estos síntomas y signos también son evidentes. Se espera, por lo tanto, que las terapéuticas que resultan efectivas en trastornos relativamente infrecuentes tengan aplicaciones más amplias.

En la actualidad existen pocas opciones terapéuticas que están aprobadas para la aplicación clínica en el dolor neuropático. El abordaje a adoptar, en consecuencia, es que los agentes y las clases de drogas sean considerados en virtud de los datos disponibles y de las enseñanzas de estos estudios, resumidas en recomendaciones generales de tratamiento.

Aunque se sabe qué drogas pueden reducir el dolor neuropático, la opción más efectiva para el conjunto signosintomático (es decir, dolor punzante y parestesia) aún debe ser identificada. Además, la información acerca de la dosis óptima para su administración y las combinaciones de los fármacos es escasa.

Desde la perspectiva clínica, se utilizan drogas de varias clases. Por ejemplo, los anticonvulsivos, los antidepresivos tricíclicos (ATC) y los estabilizadores de membrana forman el eje del tratamiento y aun estas clasificaciones son algo artificiales, con un solapamiento amplio en los modos de acción.

El cambio de un anticonvulsivo a un estabilizador de membrana puede no siempre ser lógico, ya que ambos pueden compartir un mecanismo de acción en común y, en consecuencia, deberían seguirse los principios básicos del conocimiento detallado de estas drogas. Si una droga no produce el efecto deseado cuando se la emplea en una dosis apropiada y por un tiempo prudencial, debería interrumpirse. De igual manera, si la droga produce el efecto deseado pero provoca reacciones adversas intolerables no puede considerarse como una intervención terapéutica útil en esa persona. Aquellos con mayor conocimiento de estos agentes pueden emplear combinaciones para aumentar el efecto analgésico o para disminuir al mínimo las dosis requeridas para lograr la analgesia, pero persiste el riesgo de la polimedición.

Este trabajo describe las clases individuales de drogas utilizadas con mayor frecuencia para el tratamiento del dolor neuropático. A medida que el tiempo progresa se acumulan indicios de otras clases de medicamentos que ejercen efectos analgésicos para la terapéutica de este tipo de dolor, pero existe una clara diferencia entre la suposición del efecto analgésico y la transformación de los datos en una práctica clínica aceptada. Los nuevos tratamientos para este tipo de dolor formarían una revisión alternativa e interesante pero no se discutirán aquí ya que complicarían este intento de análisis para la práctica clínica actual y aceptada.

Los enfoques para el tratamiento del dolor neuropático pueden ser considerados desde distintas perspectivas, cada una de las cuales tiene sus ventajas. Por ejemplo, pueden analizarse las clases farmacológicas, los mecanismos de acción y las vías de administración.

En esta revisión se mantiene el enfoque tradicional, es decir, según las clases farmacológicas, y con la idea de que los integrantes de una clase farmacológica individual pueden compartir un mecanismo de acción con otros agentes de diferente clase.

Analgésicos opioides

El empleo de analgésicos opioides para el tratamiento del dolor neuropático es polémico. Los datos recientes avalan con firmeza el punto de vista de que los opioides fuertes como alfentanilo¹, fentanilo², morfina³ y oxiconona⁴ tienen efecto analgésico definido en aquellos pacientes con dolor neuropático. En consecuencia, parecería que es probable que las preparaciones con codeína más utilizadas compartirían estas acciones analgésicas, aunque esto último tiene que ser investigado en ensayos controlados. ¿Por qué, entonces, el empleo de opioides para el tratamiento del dolor neuropático es polémico? Muchos facultativos pueden tener un prejuicio entendible en contra de estos fármacos debido a la experiencia en otros trastornos dolorosos con estas drogas. Las probabilidades de comenzar la terapéutica con un agente cuyo uso puede verse complicado por la tolerancia analgésica, lo que requiere el incremento gradual de su dosis para lograr el mismo nivel de analgesia, no son particularmente satisfactorias. Además, el hecho de enfrentarse con una reacción de abstinencia si dicho opioide se interrumpe no alienta su empleo. Sería razonable destacar que estas preocupaciones están basadas en la observación clínica y que no son el resultado de estudios clínicos. En consecuencia, parece razonable sugerir que los datos disponibles confirman el efecto analgésico en pacientes con dolor neuropático,¹⁻⁴ pero que los médicos deberían ser cautelosos en cuanto al incremento indefinido de la dosis en quienes padecen dolor neuropático asociado con una enfermedad que no es terminal.

En la actualidad, los opioides fuertes están disponibles en formulaciones tópicas, orales, rectales y parenterales; estas últimas también se emplean para vías de administración epidural e intratecal. El sitio frecuente de las acciones de cualquier opioide, sin importar la vía por la cual se administra, se encuentra principalmente (pero no de manera exclusiva) en el receptor para el opioide. Los diferentes opioides pueden tener pequeñas diferencias en sus perfiles de efectos adversos, pero a menos que posean un mecanismo de acción adicional único, sería razonable suponer que su probabilidad de lograr analgesia, si se emplean en dosis adecuadas, es relativamente similar para todos. Es improbable que el cambio de la preparación sin modificar su mecanismo de acción permita lograr un efecto analgésico adicional. Esto resulta de particular importancia en el caso de las preparaciones basadas en la codeína, entre las cuales existe una miríada de alternativas disponibles, pero cada una de ellas con la codeína como principal constituyente analgésico.

Tramadol

A pesar de estar considerado bajo la clasificación de los opioides, el tramadol tiene además otras acciones adicionales que se asocian frecuentemente con los miembros de la clase de los opioides. El tramadol tiene efectos sobre el receptor μ y su efecto analgésico en el dolor neuropático fue confirmado en diversos estudios.⁵⁻⁷ La impresión clínica es que la tolerancia analgésica es menos pronunciada con tramadol que con los opioides convencionales y, por lo tanto, puede considerarse como una opción más apropiada que los analgésicos basados en codeína, porque el empleo de estos últimos no ha sido corroborado en estudios clínicos.

Drogas anticonvulsivas

Históricamente, la fenitoína fue el primer anticonvulsivo con un efecto analgésico sobre el dolor neuropático atribuido al mismo.⁸ Parece tener un efecto antagonista sobre los canales de sodio,⁹ acción que comparte con la carbamazepina.¹⁰ Aclarado esto, vale agregar que esta última droga puede actuar cuando la fenitoína fracasa, lo que sugiere que pueden antagonizar diferentes canales de sodio. Por el contrario, la gabapentina puede ejercer su acción sobre la subunidad alfa-delta 2 de un canal de calcio^{11,12} e inhibir la liberación de glutamato,¹³ mientras que la lamotrigina tiene acción sobre los canales catiónicos dependientes del voltaje.¹⁵ El clonazepam es un agonista del ácido gamma-amino butírico (GABA) mientras que el nuevo agente anticonvulsivo harkoserida (SPM 927) parece ser activo sobre los canales de glicina sensibles a la estricnina. De esta manera, los anticonvulsivos componen un grupo de drogas que comparten un efecto clínico en común (es

decir, actúan como analgésicos en pacientes con dolor neuropático) pero que tienen mecanismos de acción ampliamente diferentes. En consecuencia, si uno de estos agentes fracasa en producir efecto en una dosis apropiada, parece lógico intentar con otras drogas del mismo grupo.

Fenitoína/fosfenitoína

A pesar de encontrarse entre las primeras drogas con efecto analgésico en pacientes con dolor neuropático atribuido al mismo,⁸ la fenitoína no se emplea más de manera amplia, debido a la taquifilaxia y a su perfil particular de efectos adversos. Con su uso prolongado, dos de las complicaciones que se conocen son la inducción de las enzimas hepáticas y la hiperplasia gingival.^{16,17} En combinación con su propensión a provocar sedación y deterioro cognitivo, estas complicaciones pueden impedir su uso. Aclarado este punto, se sabe que la fenitoína reduce el dolor neuropático asociado con la neuropatía diabética dolorosa.¹⁸

Debido al conocimiento de que la fenitoína por vía oral puede aliviar el dolor neuropático, no es sorprendente que su infusión intravenosa multiplique este efecto.¹⁹ Su formulación parenteral es sumamente alcalina y su empleo puede asociarse con necrosis de la piel si se extravasa.^{20,21}

La fosfenitoína, una prodroga éster hidrosoluble de la fenitoína con un pH cercano al normal carece de este fenómeno adverso potencialmente peligroso y puede ser preferible para su uso por vía parenteral. Parece aliviar el dolor neuropático cuando se la utiliza por vía intramuscular o intravenosa^{22,23} y puede emplearse cuando la vía oral no se encuentra disponible o cuando se desea una titulación rápida.

Carbamazepina/oxcarbazepina

La carbamazepina (titulación promedio de la dosis para lograr el efecto deseado de hasta 1 000 mg diarios en dosis divididas) fue, durante muchos años, el anticonvulsivo de primera elección para el tratamiento del dolor neuropático. Ya han pasado 40 años desde la primera apreciación de su efecto aliviador de este tipo de dolor,²⁴ y este efecto ha sido confirmado en trabajos posteriores.²⁵⁻²⁹

Los efectos adversos de este agente son frecuentes y, en consecuencia, mientras un paciente puede estar resignado a resistir estos eventos adversos durante la exacerbación de su dolor, puede ser más reticente a tolerarlos cuando el dolor es menos grave.

Con su administración prolongada pueden presentarse diversos efectos adversos, como inducción de enzimas hepáticas, modificación de los niveles plasmáticos de los lípidos, cambios en las concentraciones de las hormonas sexuales, descenso de la natremia e incremento en el peso corporal.³⁰ Debido a que es estructuralmente similar a los antidepresivos tricíclicos (ATC), su efecto antagonista sobre los canales de sodio es previsible. Parece que además puede tener acción central y periférica sobre los receptores de adenosina y que puede inhibir la liberación de glutamato.¹⁰

La oxcarbazepina es un derivado cetónico de la carbamazepina que conserva su efecto analgésico y que está asociado con menor cantidad de efectos adversos. Además, podemos agregar que en un estudio a largo plazo que comparó oxcarbazepina con el tratamiento quirúrgico de la neuralgia del trigémino, Zakrzewska y Patsalos³¹ informaron que a largo plazo, y considerando todos los elementos, demostró ser una mejor opción en términos del alivio del dolor y de eventos adversos, aunque ninguno fue globalmente efectivo.

Gabapentina

La utilización de gabapentina en pacientes con dolor neuropático está, en la actualidad, aceptada globalmente. A pesar de su semejanza estructural con el GABA, se cree que su acción no está mediada por los receptores gabaérgicos, sino por una acción sobre las subunidades alfa-delta 2 de un canal cálcico.¹¹⁻¹² Se observó el efecto de la gabapentina en prototipos de dolor neuropático (neuralgia del trigémino,^{32,33} neuralgia posherpética,^{34,35} neuropatía diabética)^{36,37} así como en una amplia variedad de otros trastornos, como esclerosis múltiple,³⁸ luego del tratamiento anticanceroso³⁹ y en patologías mixtas en donde los signos y síntomas del dolor neuropático son evi-

dentes.⁴⁰

El aumento bastante rápido de la dosis (titulación promedio de la dosis de hasta 2 400-3 600 mg diarios en dosis divididas) puede reducir la duración de los efectos adversos, los cuales son relativamente frecuentes al inicio del tratamiento.⁴⁰ Este agente parece tener un perfil de seguridad bueno aun en presencia de sobredosis,⁴¹ aunque pueden presentarse reacciones de abstinencia si se suspende su administración de forma abrupta.⁴²

Pregablina

La disponibilidad para uso clínico de esta droga es reciente. Parece tener un mecanismo de acción similar al de la gabapentina pero tiene afinidad por el receptor cinco veces mayor. El empleo clínico muestra que es efectiva en una proporción de pacientes con la ventaja de un comienzo de acción rápido. El tratamiento puede comenzarse con 75 mg dos veces al día y el efecto puede observarse dentro de 24 horas. Se puede realizar un aumento rápido de la dosificación desde 75 a 150 y hasta 300 mg dos veces al día, aunque los efectos adversos aumentan con el incremento de la dosis. Entre los más frecuentes se pueden mencionar náuseas y somnolencia. La erupción cutánea y el aumento del apetito son menos comunes.

Lamotrigina

Existen datos significativos que indican que la lamotrigina puede reducir el dolor neuropático,⁴³⁻⁵⁰ posiblemente aun en aquellas circunstancias en las cuales otras terapéuticas farmacológicas o quirúrgicas fracasaron en producir analgesia. Por ejemplo, Sandner-Kiesling y col.⁵¹ informaron la eficacia de esta droga en seis pacientes que habían desarrollado dolor neuropático luego de la resección nerviosa y que no presentaron respuesta a otras modalidades terapéuticas.

El efecto adverso principal que se asocia con su empleo es la erupción cutánea, cuya frecuencia depende de la tasa de incremento de la dosis—incrementos más lentos provocan una descenso en la incidencia de esta erupción—. Parece que requiere hasta seis semanas antes de que se alcance una dosis potencialmente terapéutica y, en consecuencia, su empleo en pacientes con dolor neuropático agudo parece ser menos apropiado. También parece que se requiere un determinado nivel de dosis para lograr el efecto analgésico: 200 mg diarios no tienen efecto,⁵² mientras que 300 mg por día pueden tener un resultado más positivo. Por lo general, su administración se inicia con 50 mg diarios y se incrementa en 50 mg por semana hasta alcanzar entre 300 y 400 mg por día. Debido a que posee una vida media prolongada, es posible su administración en una sola toma diaria. A diferencia de otros anticonvulsivos, el deterioro cognitivo y la somnolencia son mucho menos marcados.

Ácido valproico

Aunque el ácido valproico ha sido empleado para el tratamiento del dolor neuropático, los datos de estudios realizados en animales y los efectuados en seres humanos sobre su eficacia son relativamente escasos.⁵³ En un ensayo controlado y aleatorizado recientemente informado, Kochar y col.⁵⁴ analizaron el uso de esta droga en pacientes con neuropatía diabética dolorosa y hallaron que resultó bien tolerada y que produjo mejorías subjetivas significativas.⁵⁴

Se cree que el ácido valproico potencia la síntesis e inhibe la degradación del neurotransmisor inhibitorio GABA.

Topiramato

Este compuesto parece poseer diversas acciones, como el bloqueo de los canales de sodio dependientes del voltaje, la potenciación de la acción inhibitoria del GABA y el bloqueo de la acción excitatoria del subtipo de ácido propiónico del receptor del glutamato.⁵⁵

Los datos que avalan su acción analgésica en el dolor neuropático son en su mayoría anecdóticos, aunque sería razonable suponer que un agente con actividad anticonvulsiva conocida tenga efectos analgésicos en los pacientes con este tipo de dolor. Sin embargo, en un estudio de diseño aleatorizado, controlado con placebo y cruzado en pacientes con neuralgia trigeminal, el topiramato fracasó en producir analgesia.⁵⁶

Antidepresivos tricíclicos

A diferencia de los anticonvulsivos, los antidepresivos tricíclicos (ATC) pertenecen a una clase de drogas que está unificada por una estructura química y por un mecanismo de acción similares. En consecuencia, el justificativo para realizar el cambio de un agente de clase a otro es menos firme que en el caso de los anticonvulsivos. Se acepta que cada uno tiene un perfil de efectos adversos diferentes y que también pueden poseer distinta afinidad para diversos receptores, pero tomados en conjunto, existe una amplia similitud.

La amitriptilina,^{28,57-61} la imipramina,⁶²⁻⁶⁶ la dotiepinina, la clomipramina,^{67,68} la desimipramina⁶⁹⁻⁷¹ y la doxepina⁷² tienen efectos analgésicos demostrables en pacientes con dolor neuropático. Este efecto es independiente de sus acciones antidepresivas.⁷³ Estas drogas parecen lograr analgesia mediante la afectación de diversos sitios de las vías de dolor. La sugerencia inicial del efecto sobre las vías inhibitorias serotoninérgicas⁷⁴ ha sido suplementada por datos sobre el efecto en vías noradrenérgicas,⁷⁵ sobre los canales de sodio,⁷⁶⁻⁷⁹ receptores NMDA^{77,78} y de adenosina,⁸⁰ no todos localizados a nivel central. Por lo tanto, su efecto puede ser central y también periférico, con datos recientes realizados en estudios en animales⁸⁰⁻⁸² y en seres humanos⁸³⁻⁸⁶ sobre un efecto analgésico cuando se los emplea por vía tópica.

No todos los informes confirman el efecto analgésico derivado de los ATC en pacientes con dolor neuropático. Mercadente y col.⁸⁷ informaron la falta de un efecto analgésico significativo de la amitriptilina en pacientes con dolor neuropático por cáncer. Se observaron efectos adversos con mayor frecuencia en comparación con el placebo, aunque las medidas globales de calidad de vida indicaron que el ligero efecto analgésico evidenciado con su empleo (con titulación de la dosis desde 25 a 150 mg diarios) tuvo mayor peso que los efectos adversos asociados con esta droga.

La vía de administración tópica está asociada con menores efectos adversos que la vía oral, aunque sólo es apropiada cuando el área de dolor neuropático es relativamente pequeña.

El tiempo necesario para lograr el efecto analgésico con esta vía es de entre 2 y 4 semanas, el cual es similar al de la vía oral.⁸³⁻⁸⁶ El aumento de la información proveniente de modelos en animales confirma un potencial mecanismo de acción a nivel periférico de diversos ATC.⁸⁰⁻⁸²

Efectos adversos de los ATC

Los efectos adversos no son infrecuentes cuando se emplean estas drogas. Los de tipo anticolinérgico incluyen sequedad de la boca, visión borrosa, constipación y el retraso involuntario para iniciar la evacuación de la orina, taquicardia y dificultades en la eyaculación. Los de tipo histaminérgico comprenden sedación y ganancia de peso. Puede precipitarse hipotensión ortostática debido al bloqueo de los receptores alfaadrenérgicos. En una interesante perspectiva en relación con los peligros relativos de los ATC, Buckley y McManus⁸⁸ estudiaron el registro de mortalidad atribuido a diversos ATC en el Reino Unido. Muchas de estas drogas pudieron ser ingeridas en sobredosis y provocar muertes, pero algunas de estas últimas pudieron ser resultado de la ingesta normal. Calcularon los fallecimientos por cada millón de prescripciones para cada antidepresivo. En el grupo de los tricíclicos, el mayor número de muertes se registró con desimipramina, con 200 por cada millón de recetas; la amitriptilina se asoció con 39.0 por millón, mientras que las cifras para imipramina, doxepina y clomipramina fueron de 32.9, 25.2 y 12.5 por cada millón de prescripciones, respectivamente. Las tasas de mortalidad fueron mucho menores con los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) en comparación con los ATC; por ejemplo, para la paroxetina el valor hallado fue de 0.7 fallecimientos por cada millón de prescripciones.⁸⁸

ISRS

Con el conocimiento de que la serotonina es un neurotransmisor potente en las vías excitatorias centrales y que se sabe que otros agentes tienen propiedades analgésicas en las vías transmisoras del dolor en pacientes con dolor neuropático, no debería sorprender el hecho de que los ISRS tengan efectos

analgésicos en pacientes con este tipo de dolor.^{69,80,90} Los ISRS también presentan un perfil de efectos adversos más favorable que los ATC y, en consecuencia, de alguna manera resultan decepcionantes los informes de estudios que sugieren que sus acciones analgésicas son menos intensas, o quizá más apropiadamente descritas como observadas con menos frecuencia que con los ATC.

Estabilizadores de membrana

Mexiletina

Los estabilizadores de membrana (EM) como la mexiletina se han empleado para el tratamiento de las arritmias cardíacas durante muchos años. Dado que estos agentes son antagonistas de los canales de sodio, también cuentan con propiedades analgésicas. El efecto analgésico de la mexiletina fue confirmado en ratones diabéticos,⁹¹ así como en pacientes con neuropatía diabética⁹² y lesiones de los nervios periféricos.⁹³ Desafortunadamente, este agente parece tener una ventana terapéutica estrecha, con mayor frecuencia de efectos adversos cuando las dosis se aproximan a valores terapéuticos.

Anestésicos locales tópicos

Los anestésicos locales tópicos han sido empleados extensamente como agentes que disminuyen el dolor asociado con la canulación (canalización) de las venas. Con la introducción reciente de parches de lidocaína al 5%, este efecto analgésico se puede aprovechar para el tratamiento del dolor neuropático. Existen datos acerca del efecto analgésico en pacientes con neuralgia posherpética y en diversas condiciones que provocan dolor neuropático.⁹⁶ Solo se libera una pequeña cantidad de lidocaína del parche y, en consecuencia, es probable que su efecto sea local en vez de sistémico (se pueden administrar de uno a tres parches por día).

Anestésicos locales sistémicos

Los anestésicos locales intravenosos han sido utilizados por tanto tiempo como los anticonvulsivos para el alivio del dolor, con un informe de la década de 1940 que describe un efecto de tipo analgésico con la administración intravenosa de novocaína.⁹⁷ Es bien conocida la acción antagonista sobre los canales de sodio de los anestésicos locales sistémicos.^{98,99} Parece que además pueden reducir las descargas ectópicas de los neuromas y de los ganglios de la raíz dorsal,¹⁰⁰ sin bloquear la conducción nerviosa. Pueden también interferir con la neurotransmisión mediada por la sustancia P y provocar una depresión selectiva de la actividad de las fibras C aferentes en la médula espinal.¹⁰¹ La evidencia clínica sugiere que la lidocaína intravenosa puede tener efecto sobre la neuropatía diabética dolorosa,¹⁰²⁻¹⁰⁴ la neuralgia posherpética,¹⁰⁵ el dolor de origen central¹⁰⁶ y el dolor ciático.¹⁰⁷

Capsaicina

Desde hace mucho tiempo se sabe que la capsaicina, uno de los constituyentes activos de los ajíes picantes, posee propiedades analgésicas. De hecho, un informe médico que data de 1850 describió este efecto cuando se lo empleó para el dolor de muelas y sabañones.¹⁰⁸ En concentraciones elevadas, tiene efecto neurotóxico, pero puede ser evidente un efecto analgésico con formulaciones más diluidas.¹⁰⁹ Parece que este compuesto provoca analgesia a través de la depleción de las terminales nerviosas que emplean la sustancia P como neurotransmisor.^{109,110} Esta depleción es reversible, por lo tanto, puede ser necesario el empleo prolongado en ausencia de la resolución del trastorno que produce el dolor. Al menos durante el inicio, con su aplicación se pueden asociar sensaciones de quemazón y hormigueos o cosquilleos, aunque a medida que transcurre el tiempo este malestar puede disminuir. Sin embargo, la gravedad de la sensación de quemazón que se asocia con su aplicación puede reducir la adhesión de los pacientes.

Se vio que la capsaicina puede producir analgesia en diversos trastornos dolorosos neuropáticos como la neuralgia posherpética,¹¹¹⁻¹¹³ la neuropatía diabética dolorosa,¹¹⁴⁻¹¹⁷ la poli-neuropatía dolorosa,¹¹⁸ el dolor facial neuropático¹¹⁹ y el dolor neuropático relacionado con procedimientos quirúrgicos. Se

administra en pequeñas cantidades por vía tópica cuatro veces al día durante al menos cuatro semanas.^{120,121} El tiempo hasta lograr el efecto máximo puede variar entre 2 y 4 semanas y se debe reasegurar al paciente que la sensación inicial de quemazón (a veces intensa) por lo general disminuye con el tiempo.

Se han intentado diversas estrategias para atenuar esta sensación asociada con la aplicación, como la colocación simultánea con anestésicos locales¹²² y gliceril-trinitrato.¹²³⁻¹²⁵

Baclofeno

Empleado habitualmente como relajante muscular, ejerce un efecto analgésico a través del agonismo sobre los receptores inhibitorios gabaérgicos-2. Informes aislados sugieren que esta droga posee un efecto analgésico en pacientes con neuralgia del trigémino, con la sugerencia de que los resultados a largo plazo provocan un descenso en la frecuencia y gravedad de los ataques posteriores, y con algunos pacientes libres de dolor con la administración prolongada.¹²⁶

Clonidina

La clonidina (empleada durante muchos años en la práctica médica) fue utilizada inicialmente como tratamiento para la hipertensión y la migraña; sin embargo, ahora se sugiere que también puede tener propiedades analgésicas.¹²⁷⁻¹³⁰ Se conoce que este agente es un agonista de los receptores adrenérgicos alfa y que está disponible para su administración por vía sistémica o tópica.

Hasta ahora, la mayoría de los estudios clínicos que analizaron el uso de esta droga evaluaron la formulación tópica. Cuando se utiliza por esta vía parece potenciar la liberación de sustancias endógenas similares a la encefalina.¹³¹ Los efectos adversos sistémicos como sequedad de boca, hipotensión ortostática y sedación son menos pronunciados cuando se la emplea por vía tópica.

Se han sugerido otros agentes farmacológicos para el tratamiento del dolor neuropático. Se aguardan datos firmes sobre su efectividad. Entre estas drogas se incluyen: la adenosina, antagonistas 5HT₃, tetrodotoxinas, antagonistas de la colecistoquinina, inhibidores de la enzima que degrada la encefalina y tizanadina.

Conclusión

Existen muy pocas drogas aprobadas para el tratamiento del dolor neuropático. Sin embargo, según lo discutido en este artículo, existen diversos agentes que poseen actividad analgésica y que, en consecuencia, pueden ser útiles para el tratamiento de este trastorno. La variedad de productos no autorizados puede ser intimidante o confusa cuando se elige el agente más apropiado para un paciente con esta patología. Por ejemplo, es menos probable que un médico que no sea especialista indique una droga anticonvulsiva, antiarrítmicos o antidepresivos potentes, los cuales por lo general son reservados para el uso por neurólogos, cardiólogos y psiquiatras. Además, para el facultativo que no es especialista puede existir una falta de familiaridad

con alguna de las drogas mencionadas y una tendencia a emplearlas solamente en aquellas situaciones en las cuales ningún otro agente parece ser efectivo. Los peligros asociados con la prescripción ocasional y la falta de familiaridad de las drogas potentes son obvios.

Debido al empleo generalizado de tramadol y de sus derivados y a la evidencia sobre su efecto analgésico en algunas variedades de dolor neuropático, el autor de esta revisión cree que es razonable sugerir que si se desea una alternativa por vía oral, ésta debería ser la primera opción terapéutica. Dada la familiaridad con los ATC, también puede considerarse el empleo de estos agentes. Los parches de lidocaína y la capsaicina pueden ser preparaciones tópicas útiles si se prefiere la vía transdérmica de administración y si el área cutánea que cubre dicho parche es pequeña.

En los casos en los cuales el tratamiento con tramadol, lidocaína, ATC o capsaicina fracasa, otra posibilidad es el empleo de un anticonvulsivo (o de baclofeno, en el caso de la neuralgia del trigémino). Dados los datos disponibles, el anticonvulsivo elegido es principalmente una cuestión de preferencias personales y de familiaridad con las drogas. Una vez dicho esto, si un anticonvulsivo fracasa en producir analgesia es lógico tratar con otros miembros de la misma clase teniendo en cuenta, por supuesto, que cada agente se empleó en las dosis apropiadas y durante un periodo razonable de tiempo. Si la utilización de estos agentes no tiene éxito, puede ser apropiado el uso de otras modalidades terapéuticas, pero aceptando que éstas pueden no estar por el momento sustentadas por datos firmes basados en estudios.

Además de la eficacia, uno debe considerar los efectos adversos al elegir un agente. Evitar los efectos adversos puede tener tanto impacto sobre el paciente como el aporte del alivio del dolor. El conocimiento de la posibilidad de los efectos adversos, así como la probabilidad de que el agente pueda aliviar el dolor puede influir el orden en el que se eligen las drogas.

El mejor analgésico para el dolor neuropático no existe. Debería resistirse la presión proveniente de la industria farmacéutica para guiar la selección de los analgésicos para el tratamiento del dolor neuropático.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2005

El autor no manifiesta «conflictos de interés».



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

Transfusión autóloga de sangre para la ruptura del embarazo ectópico

Salvage autologous blood transfusion for ruptured ectopic pregnancy



Artículo breve escrito por el autor para la edición en papel. El artículo amplio se publica en SIIC En Internet: www.siicsalud.com/dato/dat044/05905002.htm

Barnet & Chase Farm Hospitals NHS Trust, Londres, Reino Unido



Daniel Omofoma Selo-Ojeme, Columnista Experto de SIIC
Consultant Obstetrician & Gynaecologist, Barnet & Chase Farm Hospitals NHS Trust, Londres, Reino Unido

Página del autor: www.siicsalud.com/dato/dat044/05905002a.htm

Abstract

In order to determine the clinical outcomes following the exclusive use of salvage autotransfusion for ruptured ectopic pregnancy, a Medline [Jan 1966 - Sept 2004] search was undertaken. 22 studies involving 797 cases of rupture ectopic pregnancies treated with salvage autotransfusion were identified. The data on clinical features, operative findings and clinical outcomes were collected. Data analysis showed that the commonest mode of presentation in women who had autotransfusion was hypovolaemic shock with significant haemoperitoneum. In contrast to developing countries that practiced the simple method, developed countries relied on machine devices to accomplish intraoperative cell salvage and autotransfusion. In general, the mean volume of salvaged and autotransfused blood was over 1 000 ml. The mean post transfusion haemoglobin levels were consistently higher than pre transfusion levels. Only one death was reported and this was thought to be due to pulmonary embolism; however, there were nine major and minor complications associated with salvage autotransfusion. Intraoperative cell salvage and autotransfusion appears to be safe and should be encouraged in the management of ruptured ectopic pregnancy.

Artículo completo en inglés: www.siicsalud.com/dato/dat044/05905002i.htm

Introducción

La ruptura del embarazo ectópico (REE) es una causa importante de mortalidad en el mundo. Por ejemplo, en el Reino Unido representa el 5.3% de todas las fallecimientos maternos directos e indirectos¹ y la proporción de casos mortales es de 2.79% en Ghana y de 5.9% en Nigeria.^{2,3} El fallecimiento por REE es resultado del *shock* secundario a hemorragia intraperitoneal masiva. Esta condición clínica es sumamente evitable mediante la intervención quirúrgica rápida y, más importante, por el reemplazo adecuado de la pérdida de sangre. Sin embargo, la sangre humana es un recurso limitado. Además, aunque se cree que la transfusión alogénica de sangre es razonablemente segura, todavía existen preocupaciones no sólo acerca de los riesgos de transmisión de infecciones (como las variantes de la enfermedad de Creutzfeld-Jakob), sino también acerca de otros peligros asociados con la transfusión alogénica.⁴⁻⁶ Así, en respuesta a estas preocupaciones, la transfusión autóloga de sangre, y en particular la autotransfusión de rescate, ha surgido como una alternativa útil. El procedimiento es utilizado con frecuencia en la cirugía cardíaca, vascular, traumatológica, ortopédica, trasplante de hígado y neurocirugía. En ginecología, por el momento no existe un ensayo prospectivo formal que evalúe su seguridad. No obstante, la REE es una patología en donde el valor de la autotransfusión de rescate es ilimitado. Aquí, la pérdida de sangre es enteramente intraperitoneal y puede ser recolectada para su reinfusión.⁷⁻⁹ En la actualidad, están surgiendo datos acerca de los resultados clínicos luego de la autotransfusión de rescate exclusiva para el manejo de la REE, y éste constituye el punto principal de este trabajo.

Enviar correspondencia a: Daniel O. Selo-Ojeme. Department of Obstetrics and Gynaecology, Chase Farm Hospitals NHS Trust, The Ridgeway, Enfield. EN2 8JL, Londres, Reino Unido.

Recepción: 16/11/2004 - **Aprobación:** 15/8/2005

Resumen

Para determinar los resultados clínicos luego del empleo exclusivo de la autotransfusión de rescate en casos de ruptura de un embarazo ectópico, se llevó a cabo una búsqueda en Medline (desde enero de 1996 a septiembre de 2004). Se identificaron 22 estudios que incluyeron 797 casos de ruptura de este tipo de embarazo tratados con autotransfusión de rescate. Se recogieron datos acerca de las características clínicas, los hallazgos quirúrgicos y los resultados clínicos. El análisis de los datos mostró que el modo más frecuente de presentación en las mujeres que tuvieron autotransfusión fue el *shock* hipovolémico con hemoperitoneo significativo. A diferencia de los países en vías de desarrollo, que practicaron el método simple, los países desarrollados se basaron en el empleo de dispositivos para lograr el rescate celular intraoperatorio y la autotransfusión. En general, el volumen medio de sangre recuperada y autotransfundida fue superior a 1 000 ml. Los niveles de hemoglobinemia posteriores a la transfusión se hallaron uniformemente en relación con los valores pretransfusionales. Se registró un fallecimiento, el cual se debió a embolia pulmonar; sin embargo, se hallaron nueve complicaciones mayores y menores asociadas con el procedimiento de autotransfusión de rescate. El rescate celular intraoperatorio y la autotransfusión parecen ser seguros y su uso debería alentarse para el manejo de la ruptura del embarazo ectópico.

Metodología

Se realizó una búsqueda en Medline (desde enero de 1996 a septiembre de 2004) empleando las palabras clave "embarazo ectópico" y "transfusión de sangre autóloga" de artículos publicados en inglés. Se examinaron las listas de las referencias de todos los artículos para la identificación de artículos adicionales relevantes. Fueron excluidas aquellas publicaciones sobre la autotransfusión de rescate sin información sobre el número de casos tratados. Se llevó a cabo un estudio profundo de cada publicación y se extrajo información sobre el uso exclusivo de la autotransfusión de rescate. El análisis se basó en los datos disponibles.

Resultados

Se identificaron 22 estudios, 16 de países desarrollados y 6 de países en vías de desarrollo, con un total de 2 036 casos de REE. De éstos, 797 fueron tratados exclusivamente con autotransfusión de rescate. Entre los estudios se incluyeron 13 estudios de investigación,¹⁰⁻²² 7 series de casos²³⁻²⁹ y 2 cartas³⁰⁻³¹ (Tabla 1).

Como se esperaba, la forma más común de presentación fue el *shock* hipovolémico, especialmente entre los trabajos provenientes de países en desarrollo.²¹ El hallazgo de un hemoperitoneo significativo (> 500 ml) en presencia de hipotensión fue la indicación primaria para la autotransfusión.

Se halló una marcada diferencia en los métodos de autotransfusión de rescate entre los países en vías de desarrollo y las regiones más avanzadas del mundo. Mientras que en los países desarrollados el procedimiento se basó en máquinas, en los menos desarrollados se practicó el método simple de autotransfusión. Los procedimientos de autotransfusión de rescate simple y basado en máquinas están detallados por Selo-Ojeme y col.⁹

El volumen medio de sangre transfundida en el método simple fue mayor que en los basados en máquinas. En áreas con escasez de servicios de hemoterapia, la cantidad de sangre transfundida fue

significativamente mayor entre las mujeres que recibieron sangre rescatada que las que la recibieron de donaciones.^{10,18} No se hallaron signos de hemólisis en la sangre autotransfundida^{10,21} y no se encontraron microorganismos en los cultivos.^{10,14} Sin embargo, en la mayoría de los casos se empleó antibiocioterapia profiláctica posoperatoria. En todas las receptoras de la autotransfusión se halló un incremento apreciable en la concentración de hemoglobina luego de la autotransfusión.

En solo un estudio¹⁹ se comparó un grupo que recibió autotransfusión de rescate con otro que recibió sangre de dadores y las tasas de complicaciones fueron similares entre ambos. Se debe señalar que dichas complicaciones ocurrieron en forma aleatoria y que no estuvieron relacionadas con la técnica de la autotransfusión de rescate. De los 2 036 casos de REE, se informaron 17 fallecimientos. De éstos, 6 fueron informados por un autor,¹⁰ de los cuales ninguno fue atribuible a la autotransfusión ya que "tres pacientes ingresaron moribundas y las otras tres fallecieron luego de la cirugía a causa de hipoxia cerebral". Otro autor¹⁸ informó siete muertes, con dos fallecimientos durante la cirugía, dos por shock irreversible y las restantes tres por coagulación intravascular diseminada al segundo día posoperatorio. No hubo detalles sobre si éstas pertenecieron al grupo que recibió autotransfusión de rescate o no. Una paciente falleció "luego del ingreso sin presión arterial",¹⁵ y Jongen¹⁷ registró dos fallecimientos: "una paciente con hemoperitoneo muy grave murió en el período posoperatorio inmediato debido a shock hipovolémico grave" y "la otra falleció súbitamente un día después de la laparotomía con autotransfusión intraquirúrgica, posiblemente debido a embolia pulmonar". No se encontró información acerca de la muerte informada por Obiechina y col.¹⁹

En total, se encontraron 71 complicaciones mayores y menores en los 2 036 casos de REE; 32 de las menores se informaron en un estudio.²¹ De los informes, solamente 9 de estas complicaciones fueron atribuibles a la autotransfusión de rescate, lo que resulta en una incidencia de 1.1% (9 de 797). Estas complicaciones incluyeron fiebre, infección de la herida y edema pulmonar.

Comentarios

La autotransfusión de rescate es un procedimiento que puede salvar la vida en muchas regiones subdesarrolladas del mundo. Es en estas situaciones difíciles y en hospitales pequeños donde la cirugía de emergencia debe realizarse en condiciones menos óptimas. Pueden no existir bancos de sangre o hemoterapeutas y habitualmente existe escasez de sangre o de sangre del grupo adecuado. Es desafortunadamente en estas áreas donde las pacientes con REE acuden y consultan tardíamente, con shock debido a hemorragia intraperitoneal significativa. Esta mala presentación inicial es una rareza en las regiones más avanzadas del mundo, en donde existe una mayor conciencia y un fácil acceso a buenos servicios. Esta combinación de factores es, supuestamente, responsable de las diferencias en el número y en la naturaleza de los informes sobre el empleo de la autotransfusión de rescate en el manejo de la REE entre países en desarrollo y desarrollados.

La sangre intraperitoneal posee propiedades que la hacen adecuada para la autotransfusión. Por ejemplo, la hemoglobina de la sangre de la cavidad peritoneal en el embarazo ectópico agudo es casi enteramente intracelular,¹¹ lo que disminuye en consecuencia la ansiedad asociada con la transfusión de hemoglobina libre. Además, la concentración de 2,3-difosfoglicerato es más alta (por lo tanto la capacidad de liberación de oxígeno es mayor) en glóbulos rojos reinfundidos que en la sangre homóloga que se encuentra en los bancos de sangre.³² Estos glóbulos rojos son, en consecuencia, capaces de un transporte normal de oxígeno. Sin embargo, luego de la autotransfusión,

es prudente comenzar con una terapia hematínica adecuada ya que los eritrocitos de la cavidad peritoneal tienen un tiempo de supervivencia más corto que los de la sangre venosa.³³ Debido a la rápida formación de coágulos, la cual está seguida de fibrinólisis,^{12,34} la sangre intraperitoneal es deficiente en fibrinógeno y en los factores V, VII y X, y puede contener niveles aumentados de productos de degradación de fibrina. El tiempo de protrombina y el tiempo parcial de tromboplastina están prolongados.^{12,35,36} En consecuencia, la sangre no es coagulable¹² y la sangre rescatada no es hemostáticamente intacta en comparación con la derivada de la hemodilución.³⁷

Aunque existe amplia experiencia con el rescate intraoperatorio de sangre y la autotransfusión, las complicaciones graves parecen ser poco frecuentes. En esta revisión no se detectaron fallecimientos directamente relacionadas con el proceso de autotransfusión de rescate, y la tasa de complicaciones menores fue del 1.1%. Las complicaciones potenciales incluyen infección, edema pulmonar y coagulopatía. El edema pulmonar es, con frecuencia, complicación de la reposición excesiva de fluidos antes de la autotransfusión. La morbilidad infecciosa es una complicación temida luego de la autotransfusión de rescate. Por lo general, la sangre para la transfusión no debe utilizarse si existen signos de infección intraperitoneal o si la sangre tiene un olor desagradable o está sucia o manchada. Sin embargo, es prudente administrar antibióticos profilácticos para la reducción de este riesgo. El único caso de coagulopatía sobre los 797 examinados en esta revisión correspondió a una paciente que recibió 8 500 ml a través de una unidad de autotransfusión. Este potencial riesgo debe ser considerado en presencia de hemorragia masiva, shock y transfusión de grandes volúmenes de sangre. Es por ello que no se recomienda la transfusión de más de 4 000 ml de sangre recuperada, para evitar la coagulopatía. Además, la autotransfusión debería realizarse dentro de las cuatro horas de la recolección de la sangre.¹⁶ Para evitar la reinfusión de sangre hemolizada resulta sensato analizar la hemoglobina libre de la sangre intraperitoneal antes de la autotransfusión. Sin embargo, la duración de los síntomas parece ser una guía para el riesgo de hemólisis. El análisis de los datos mostró que las pacientes que tenían hemólisis intraperitoneal presentaron una duración significativamente más prolongada de los síntomas que aquellas que no los tenían (7.37 días [desvío estándar 6.46] contra 3.11 días [desvío estándar 2.27]).¹⁶

Por el momento no existen datos suficientes para comparar las tasas de complicaciones entre los casos que recibieron autotransfusión y las que no fueron transfundidas o que recibie-

Tabla 1. Estudios sobre la autotransfusión de rescate para el embarazo ectópico.

| Autor | Año | País | Casos | TASR | Nº de muertes por TASR |
|--------------------------------------|------|--------------|--------------|------------|------------------------|
| A: Artículos de investigación | | | | | |
| Pathak y col. ^{10,55} | 1970 | Jamaica | 1 055 | 168 | 0 |
| Carty y col. ¹¹ | 1972 | Kenia | 12 | 12 | 0 |
| Carty y col. ¹² | 1973 | Kenia | 10 | 10 | 0 |
| Bonfils-Roberts ¹³ | 1977 | EE.UU. | 2 | 2 | 0 |
| Merrill y col. ¹⁴ | 1980 | EE.UU. | 160 | 17 | 0 |
| Laskey y col. ¹⁵ | 1991 | Liberia | 69 | 58 | 1 |
| Ansaloni y col. ¹⁶ | 1996 | Uganda | 22 | 16 | 0 |
| Jongen ¹⁷ | 1997 | Tanzania | 90 | 48 | 0 |
| Selo-Ojeme y col. ¹⁸ | 1997 | Nigeria | 118 | 33 | 0 |
| Obiechina y col. ¹⁹ | 2001 | Nigeria | 119 | 64 | 0 |
| Awojobi y col. ²⁰ | 2001 | Nigeria | 117 | 107 | 7 |
| Gharoro y col. ² | 2002 | Ghana | 152 | 152 | 0 |
| Yamada y col. ²² | 2003 | Japón | 18 | 18 | 0 |
| B: Informe de casos/series | | | | | |
| Maleki y col. ²³ | 1975 | Irán | 20 | 20 | 0 |
| Curtis ²⁴ | 1983 | EE.UU. | 1 | 1 | 0 |
| Malik ²⁵ | 1987 | Pakistán | 1 | 1 | 0 |
| Silva y col. ²⁶ | 1989 | EE.UU. | 1 | 1 | 0 |
| De Boer ²⁷ | 1989 | Liberia | 1 | 1 | 0 |
| Poeschl ²⁸ | 1992 | Malawi | 25 | 25 | 0 |
| Yamada y col. ²⁹ | 2000 | Japón | 2 | 2 | 0 |
| C: Cartas | | | | | |
| Price y col. ³⁰ | 1985 | Sierra Leona | 1 | 1 | 0 |
| Twycross ³¹ | 1989 | Kenia | 40 | 40 | 0 |
| Total | | | 2 036 | 797 | 1 |

TASR = transfusión autóloga de sangre de rescate.

ron sangre de dadores. Aunque se cree que los procedimientos de rescate que comprenden la reinfusión de sangre no lavada parecen no estar establecidos, la baja incidencia de coagulopatía puede justificar el empleo de autotransfusión simple en circunstancias desesperantes como las que se pueden hallar en muchos países en desarrollo en donde escasea la sangre de dadores.⁹

Las ventajas primarias de la autotransfusión de rescate son que (1) elimina el riesgo de reacciones transfusionales causadas por incompatibilidades, (2) no hay dificultades para obtener el tipo de sangre de la paciente aún si éste es raro y (3) que se elimina la transmisión de patologías adquiridas por vía sanguínea como el HIV y la variante de la enfermedad de Creutzfeld-Jakob. En general, el procedimiento de recuperación de la sangre no es complicado y es sencillo de efectuar. En el caso de la autotransfusión de rescate simple no se requieren equipos sofisticados, electricidad o instalaciones de almacenamiento. Esto es particularmente adecuado para los países en vía de desarrollo. La autotransfusión se logra más rápido que la transfusión de sangre donada ya que no existe necesidad de identificación del grupo y factor y de reacciones cruzadas. En lugares donde no se halla disponible, la dextrosa ácida con citrato puede prepararse con la mezcla de 3 gramos de dextrosa y 2 gramos de citrato de sodio en agua estéril para hacer un volumen total de 120 ml. Esto resulta suficiente para una unidad de sangre.²⁸ La autotransfusión de rescate puede también ser aceptable para aquellas pacientes que rechazan la donación de sangre por motivos religiosos o culturales.

Es prudente, por lo tanto, considerar la autotransfusión de rescate cada vez que exista hemoperitoneo significativo (más de 500 ml) y la necesidad clínica de que la paciente reciba sangre. Si una pa-

ciente se encuentra estable desde el punto de vista hemodinámico y el hemoperitoneo es menor de 500 ml, la reposición con cristaloides debería ser suficiente.¹⁶ En algunos centros, se calculó que el costo de la autotransfusión es de dos unidades de sangre de banco. Así, cuando la pérdida sanguínea supera las dos unidades, este procedimiento aporta una ventaja económica.¹⁴ Sin embargo, otros estudios señalan que la pérdida de sangre debería ser de tres o más unidades de sangre antes que la autotransfusión de rescate sea rentable.³⁸ Selo-Ojeme y col.¹⁸ discuten las contraindicaciones para la autotransfusión.

En conclusión, con las preocupaciones crecientes acerca de la seguridad de la transfusión alogénica de sangre, junto con el aumento en la experiencia en el uso y la seguridad del rescate celular intraoperatorio, existe una mayor justificación para considerar la autotransfusión de rescate cada vez que una paciente presente ruptura de embarazo ectópico. La declaración del *American Council of Scientific Affairs* acerca de que "la sangre más segura que un paciente puede recibir es la suya propia" siempre será verdadera.³²

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2005

El autor no manifiesta «conflictos de interés».



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

Diagnóstico del síndrome aspirativo recurrente y reflujo gastroesofágico en enfermos con procesos respiratorios de repetición en la edad pediátrica

Diagnosis of chronic aspiration syndrome and gastro-esophageal reflux in patients with recurrent respiratory manifestations in childhood

Hospital Materno-Infantil Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España



Artículo breve escrito por el autor para la edición en papel. El artículo amplio se publica en SIIC En Internet: www.siicsalud.com/dato/dat044/05831008a.htm



Antonio Salcedo Posadas, Columnista Experto de SIIC
Jefe de la Sección de Neumología Pediátrica, Hospital Materno-Infantil Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España

Página del autor: www.siicsalud.com/dato/dat044/05831008a.htm

Abstract

The chronic aspiration syndrome and the gastroesophageal reflux, whether associated or not, are much more frequent in childhood than generally believed. These diseases cause chronic or recurrent bronchopulmonary manifestations, sometimes difficult to diagnose, due to a varying clinical presentation and to the fact that no specific diagnostic criteria exists. Diagnosis of gastroesophageal reflux is simple, however, diagnosis of recurrent aspiration syndrome is not so easy. In addition, when one or the other of the two is diagnosed, it can be difficult to establish the relationship between microaspiration and respiratory affection or demonstrate that gastroesophageal reflux is the cause of the respiratory symptoms of our patient. For the diagnosis, it is necessary to do a complete and well focused clinical history analysing the factors which predispose the condition. Clinical exploration is also important. The diagnostic tests should be carried out according to clinical suspicion and knowing, as far as possible, their predictive value, sensitivity and specificity, following a standardized and agreed upon diagnostic protocol.

Resumen

El síndrome aspirativo recurrente y el reflujo gastroesofágico, asociados o no, son bastante más frecuentes de lo que se cree en la edad pediátrica. Estas entidades ocasionan enfermedad broncopulmonar crónica o recurrente difícil de diagnosticar en ocasiones, debido a una presentación clínica muy variable y a la no existencia de criterios diagnósticos específicos. El diagnóstico de reflujo gastroesofágico es fácil, pero no ocurre lo mismo con el diagnóstico del síndrome aspirativo recurrente. Además, aun cuando diagnosticuemos una u otra entidad, puede ser difícil relacionar microaspiración y afección respiratoria o demostrar que el reflujo gastroesofágico es la causa de la sintomatología respiratoria de nuestro paciente. Para el diagnóstico es necesaria la realización de una historia clínica exhaustiva y bien dirigida que analice los factores predisponentes. La exploración clínica también es importante. Las pruebas complementarias seriadas deben ser realizadas de acuerdo con la sospecha clínica y conociendo, en lo posible, su valor predictivo, sensibilidad y especificidad, según un protocolo diagnóstico estandarizado y consensuado.

El síndrome aspirativo recurrente (SAR) y el reflujo gastroesofágico (RGE) asociados o no producen enfermedades respiratorias crónicas o recurrentes, que son mucho más frecuentes de lo que se cree y además son difíciles de diagnosticar puesto que tienen una clínica muy variable y no existen criterios diagnósticos específicos.

El reflejo laríngeo, el reflejo de la tos, el aclaramiento mucociliar y la acción de los macrófagos alveolares son los principales mecanismos protectores ante las aspiraciones recurrentes, y cuando éstos fallan se produce el paso del contenido oral o esofagogástrico a las vías aéreas produciendo síntomas y signos diversos.

La aspiración con efecto directo sobre la vía aérea y el mecanismo reflejo por afectación del esófago inferior o de la vía aérea con estímulo de diversos receptores son los mecanismos de producción de enfermedad respiratoria en el RGE. Además, se puede favorecer el reflujo en enfermos con patología respiratoria crónica por la hiperinsuflación debido al aplanamiento diafragmático y cambios en la presión intraabdominal o por la fisioterapia respiratoria o la medicación (teofilinas). Estos procesos pueden presentarse en niños sin enfermedad previa, prematuros, lactantes con patología subyacente tipo displasia broncopulmonar, cardiopatía congénita o fistula traqueoesofágica o enfermos neurológicos o neuromusculares, al igual que en individuos con otros factores predisponentes que analizaremos más adelante.

Manifestaciones clínicas

En el síndrome aspirativo recurrente las manifestaciones clínicas dependerán de la patología subyacente que predisponga a aspiración (tabla 1). Dichas manifestaciones pueden estar producidas por alteración de los mecanismos protectores, por la recurrencia de la aspiración, y por la cantidad y características de la sustancia aspirada. Es importante reseñar que la clínica es a veces silente y en otros casos se favorece la hiperreactividad bronquial y síntomas y signos de obstrucción bronquial crónica.

Los signos o síntomas del SAR estarán relacionados con la cantidad de material que obstruye la vía aérea (fracaso respiratorio agudo, atelectasia, hiperinsuflación, tos y sibilancias, estridor, apnea, laringoespasma), con la capacidad de afectación química por las características del vertido (laringitis o laringoespasma, traqueobronquitis, bronquiolitis, infiltrados neumónicos-pulmón crónico, tos y sibilancias, apnea) o con la facilidad de producir infecciones secundarias (neumonía, bronconeumonía, absceso pulmonar, derrame pleural o empiema, y bronquiectasias).¹⁻³

En un estudio realizado recientemente, 13.4% de lactantes menores de 1 año sin enfermedad de base y nacidos a término referidos para evaluación por vómitos o síntomas respiratorios presentaban alteración de la deglución evaluada mediante videofluoroscopia, en comparación con 25% a 73% si los pacientes analizados presentaban factores predisponentes. De ese 13.4% con alteraciones en la deglución, 76.2% tenían RGE.⁴

Otro signo de incoordinación de la deglución durante la fase faríngea es el reflujo nasal causado por el escaso control de la elevación del paladar blando, detectado por ruidos nasales durante la ingesta o inmediatos a ella. La falta de coordinación deglución-respiración puede ocasionar problemas deglutorios incluso en niños "sanos" si ingieren mucho líquido de golpe, si presentan inmadurez neuromuscular de esa zona o por alteraciones locales anatómicas como laringomalacia o edema de cuerdas vocales secundario a RGE. Usualmente, al año de edad mejoran los problemas deglutorios, aunque en algunos casos puede ser necesaria una intervención nutricional.^{4,6}

La aspiración recurrente de saliva es muy frecuente en enfermos neurológicos y el diagnóstico se realiza mediante salivagrama isotópico⁷ o mediante instilación oral de azul de metileno y observación broncoscópica.⁸

El reflujo gastroesofágico en el lactante es muy frecuente y habitualmente es autolimitado y no produce daño, siendo una variante fisiológica de lo normal. En raras ocasiones el RGE se complica con vómitos recurrentes, escasa ganancia ponderal, disfagia, dolor abdominal o subesternal, esofagitis y enfermedad respirato-

ria; puede asociarse a apnea-bradicardia, episodios amenazantes para la vida, estridor, laringomalacia, tos crónica y sibilancias, asma, neumonía, atelectasia, bronquiectasias, fibrosis pulmonar y bronquiolitis obliterante.

No se conoce la verdadera prevalencia de RGE en niños con asma y se detectó que 50% a 60% de niños (60% a 80% de adultos) con asma persistente que no responden adecuadamente a la terapia antiastmática presentan una medición del pH alterada. Tampoco está claro si la causa inicial es el reflujo o el asma.⁹⁻¹² Por otro lado, hasta 60% de los pacientes asmáticos mejoran su sintomatología y reducen su terapia broncodilatadora o antiinflamatoria tras tratamiento antirreflujo.¹³

Alteraciones en la voz, odinofagia, tos crónica, estridor y sensación de globo en la vía alta pueden ser debidos a RGE.¹⁴ Pacientes con laringotraqueitis recurrente pueden tener reflujo gastrofaringeo,¹⁵ lo que también puede ocurrir en enfermos con laringomalacia.¹⁶ Puede también existir relación entre RGE y estenosis subglótica y nódulos de cuerdas vocales.¹⁷ En todos estos casos se debe hacer laringoscopia y medición del pH de dos canales. También se ha reseñado que la aspiración recurrente asociada o no a RGE es la causa más frecuente de producción de neumonías de repetición en niños.¹⁸

A pesar de todos estos datos, todavía existe controversia sobre la relación entre reflujo gastroesofágico y enfermedad respiratoria recurrente o crónica.^{19,20}

Diagnóstico

El diagnóstico de RGE es fácil, pero no ocurre lo mismo con el diagnóstico del síndrome aspirativo recurrente.

Además, aun cuando diagnosticuemos una u otra entidad puede ser difícil relacionar microaspiración y afectación respiratoria o demostrar que el RGE es la causa de la sintomatología respiratoria de nuestro paciente. Por ello, antes de considerar el RGE o el SAR como causa de neumonías de repetición u otra enfermedad respiratoria es necesario descartar anomalías anatómicas, aspiración por alteración en la deglución, presencia de cuerpo extraño, fibrosis quística e inmunodeficiencias.

Las pruebas diagnósticas pueden tener baja sensibilidad, ya que pueden no detectar aspiración en el momento en que se hace la prueba, aunque el fenómeno aspirativo exista en realidad. Además puede haber también baja especificidad. En muchas ocasiones la prueba positiva no implica que la microaspiración sea la causa de la enfermedad pulmonar o que el RGE sea la causa de la aspiración o de la clínica respiratoria.

Es difícil por lo tanto diferenciar alteraciones en la deglución, microaspiraciones y RGE, ya que todas ellas pueden ser independientes y la presencia de una no implica la existencia de alguna de las otras. Además, como ya se comentó previamente, la presencia de alguna de ellas no indica que la afectación respiratoria sea su causa.

Antes de hacer diferentes pruebas complementarias es necesaria la realización de una historia clínica exhaustiva y bien dirigida, aunque existen autores que opinan que la historia clínica es poco fiable para la aproximación diagnóstica a este tipo de enfermedades, sobre todo en el caso de RGE y aspiración silente.²¹ No obstante, en primer lugar se deben reseñar los factores predisponentes, si éstos existen; detallar los síntomas principales y su relación con la alimentación y la deglución (anatomía, función motora y sensorial) o con la postura; dificultad al succionar o al tragar; presencia de atragantamiento, vómitos, regurgitaciones, dolor abdominal o irritabilidad en el lactante; existencia de epigastria o disfagia en el niño mayor, o asociación a sintomatología respiratoria como presencia de tos y sibilancias sobre todo con el decúbito o por la noche.

La presencia de tos crónica nos debe hacer pensar sobre todo en asma, goteo posnasal y RGE con microaspiración (reflujo) o sin microaspiración (reflejo).²² Es de interés recordar que la tos no puede utilizarse como signo clínico de aspiración en el prematuro, ya que el reflejo puede estar ausente a esa edad. La exploración clínica evalúa las vías respiratoria y digestiva altas, la presencia o no del reflejo nauseoso ante la estimulación, y la existencia de aumento de saliva y secreciones. La exploración del aparato respiratorio variará dependiendo de la sintomatología y patología subyacentes. Las pruebas complementarias a realizar dependerán de la sospecha clínica y es preciso reseñar el beneficio de unas u otras en relación con su sensibilidad y especificidad.

Radiografía de tórax: puede presentar patrones radiológicos muy diversos o ser normal hasta en 14% de casos; en los enfermos

Enviar correspondencia a: Antonio Salcedo Posadas. Jesús Aprendiz 19-7ºE, 28007, Madrid, España.

Recepción: 16/11/2004 - Aprobación: 5/4/2005

neurológicos predomina la afeción de bases y segmento posterior de lóbulo superior derecho.

TAC de tórax: habitualmente es innecesaria esta prueba de imagen, salvo en el caso de sospecha de neumonía lipoidea o para ver las lesiones que han podido producir aspiraciones repetidas, que contrastan en muchas ocasiones con la radiología convencional sin gran afeción.

Tránsito gastrointestinal superior: es una prueba poco sensible para detectar aspiración y RGE, ya que existen muchos falsos negativos en relación con el tiempo corto de exploración. Es además poco específica, con aumento de falsos positivos al existir reflujos fisiológicos que no producen patología. Si es, en cambio, fundamental para detectar alteraciones anatómicas y para estudios previos a cirugía.²³

Es importante resaltar por lo tanto que la observación de aspiración durante el estudio esofagogástrico no debe ser considerada diagnóstica de síndrome aspirativo recurrente, es importante valorar el contexto clínico y los resultados de otras pruebas complementarias.

Gammagrafía con tecnecio (milk scan): es una prueba excesivamente costosa y poco sensible, aunque más que el esofograma, para aspiración y RGE, ya que su negatividad no excluye la presencia de patología. La variación que existe en la sensibilidad es debida a la variabilidad en las técnicas y al tipo de población estudiada. La especificidad es algo más elevada para el diagnóstico de RGE en comparación con la medición del pH. Es útil para medir el vaciado gástrico, aunque no detecta anomalías anatómicas.^{2,23}

Medición del pH de 12-24 h: es una técnica válida y sensible para el diagnóstico de reflujo ácido (sensibilidad: 92%), pero no para aspiración recurrente. La especificidad para detectar RGE es baja (69%) ya que detecta episodios en pacientes sin enfermedad. Puede tener baja reproducibilidad, que se debe tener en cuenta al interpretar los resultados.²⁴ La ausencia de reflujo no descarta aspiración, aunque su presencia no implica síndrome aspirativo en sí. El RGE puede también causar neumonías de repetición con pH normal; en estos casos hay que descartar síndrome aspirativo recurrente mediante fibrobroncoscopia con LBA y evaluación del índice de macrófagos alveolares, gammagrafía y estudio de los mecanismos deglutorios.²³

La adición de monitorización del pH faríngeo o esofágico alto a los parámetros de medición del pH habitual no mejora el diagnóstico de aspiración, según opinión de un grupo de expertos,²³ aunque en ciertos casos de afeción de la deglución por alteración neurológica de la coordinación orofaríngea pueden ser de gran utilidad.²⁵

La medición del pH está indicada en pacientes con asma persistente sin síntomas de reflujo en los que se sospecha que la terapia antirreflujo puede ser beneficiosa, como ocurre en enfermos se-

leccionados con neumonías de repetición, asma nocturna más de una vez por semana, o asma que no responde a tratamiento o que precisa altas dosis de corticoides inhalados o necesita uso frecuente de corticoides orales, o asma a la que no se le puede retirar la medicación.²³ Para la valoración del reflujo no ácido se puede utilizar la impedancia eléctrica intraluminal.²⁶

Esofagoscopia con biopsia: tiene alta sensibilidad y especificidad para detectar RGE pero no para la detección de síndrome aspirativo. Existe escasa correlación entre la apariencia endoscópica y el estudio histológico, por lo que siempre se debe realizar biopsia.²³

Estudio de la deglución por videofluoroscopia (fases oral, faríngea y esofágica)²⁵ o **evaluación de la deglución por laringoscopia**²⁷ es una técnica sensible para aspiración y muy importante para dirigir la terapéutica.

Se recomienda videofluoroscopia continua y uso de intensificador de imagen para visualizar claramente la anatomía y funcionalidad de la vía aérea superior, y así evitar la posibilidad de subestimar o perder episodios de incoordinación o disfunción de la deglución (aspiración nasofaríngea o laríngea). Se pueden usar diferentes texturas de contraste, muy apropiadas para dirigir el tratamiento.

Esta es una prueba valiosa para evaluar los mecanismos protectores de la vía aérea, especialmente en enfermos neurológicos, aunque su papel exacto aún debe determinarse. Para llevarla a cabo adecuadamente es precisa la colaboración multidisciplinaria de radiólogo, especialista en terapia ocupacional y logopeda.

La utilización de la visualización directa durante la ingestión y deglución permite ver la sustancia aspirada o evaluar la respuesta aductora de la laringe ante un estímulo de presión controlada sobre el pliegue aritenopiglótico y zona transicional faringe-laringe, permitiendo de esta forma la selección de pacientes de riesgo.²⁸

Presencia de macrófagos con grasa en lavado broncoalveolar: el porcentaje de macrófagos llenos de lípidos y la tasación de la cantidad de lípidos en su interior (índice o puntuación sobre el contenido de lípidos de los macrófagos alveolares) puede detectar enfermos con síndrome aspirativo recurrente con una sensibilidad de 0.69 y una especificidad de 0.79. Para algunos autores estos resultados positivos en el índice descrito, sugestivos de síndrome aspirativo recurrente, no se correlacionan con la clínica ni con las pruebas complementarias (tránsito, gammagrafía, estudio de la deglución o medición del pH). No se diagnosticó aspiración en pacientes con crecimiento normal, desarrollo neurológico normal e índice < 86.²⁹ Para otros grupos la sensibilidad llega al 100% y la especificidad fue de 57% en estudios hechos sobre 100 macrófagos alveolares.³⁰

En un estudio realizado por Ahrens y cols. en niños el índice semicuantitativo se hizo sobre 900 macrófagos procedentes de LBA con grados 0 a 4 y una puntuación máxima de 3 600; consideraron que una puntuación > 200 era muy sugestiva de aspiración, mientras que la puntuación < 200 no excluía la aspiración ya que ésta dependía del tiempo pasado desde dicha aspiración. A más elevada puntuación, existía más probabilidad de aspiración.³¹

No obstante, siguen existiendo problemas entre controles sanos con índice alterado, enfermos con otra enfermedad pulmonar con aumento de macrófagos cargados de lípidos y los pacientes con SAR. Además, si es positivo, no se puede asegurar si la aspiración es por RGE o por alteración en la deglución, por lo que se deben evaluar otros factores en la anamnesis, exploración clínica o pruebas complementarias.

Existe aumento de macrófagos alveolares cargados de lípidos en la neumonía lipoidea endógena e infusión intravenosa de lípidos; en enfermos con quimioterapia y enfermedad injerto contra huésped, proteinosis alveolar, bronquiolititis obliterante; neumonía lipídica endógena en relación con obstrucción bronquial crónica, cáncer, inhalación de polvo orgánico y embolismo graso. El adecuado procesado y la tinción de la muestra son muy importantes, así como la definición clara de los diferentes grados de contenido lipídico del macrófago alveolar sin dejar en el olvido su alto grado de subjetividad, con el consecuente error al definir los resultados.³²

Terapia empírica: un ensayo terapéutico es útil para determinar si el RGE o el síndrome aspirativo son causantes de la sintomatología.

Conclusión

Podemos deducir, por lo tanto, que el diagnóstico de síndrome aspirativo recurrente o de reflujo gastroesofágico es a veces muy difícil de realizar y a lo más que podemos llegar en ocasiones es a demostrar que hay aspiración o reflujo y que las manifestaciones respiratorias podrían ser causadas por estas entidades.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2005

El autor no manifiesta «conflictos de interés».



Más información en www.siic.com bibliografía completa, palabras clave en castellano, **keywords** (inglés), especialidades médicas relacionadas con el artículo y otros trabajos del autor.

Tabla 1. Causas predisponentes para el síndrome aspirativo recurrente.

| |
|--|
| Causas anatómicas |
| - Deformidades faciales |
| - Fisura palatina |
| - Hendidura laríngea |
| - Fistula traqueoesofágica |
| - Anillo vascular |
| - Afeción esofágica (acalasia, esclerodermia, dermatomiositis) |
| - Reflujo gastroesofágico |
| Causas mecánicas |
| - Traqueotomía |
| - Sonda nasointérica |
| - Tubo endotraqueal |
| - Tumores |
| Causas neurológicas |
| - Coma |
| - Parálisis cerebral |
| - Aumento de la presión intracaneal - Hidrocefalia |
| - Disautonomía |
| - Prematuridad (causa neurológica madurativa) |
| Enfermedades neuromusculares |
| - Alteraciones deglutorias (inmadurez, secundaria) |
| - Distrofia muscular |
| - Enfermedad de Werdnig-Hoffmann |
| - Miastenia gravis |
| - Síndrome de Guillain-Barré |
| - Parálisis de cuerdas vocales |
| Otras |
| - Traumatismos en vía aérea |
| - Higiene oral deficiente |
| - Senectud |

Receptor soluble de transferrina en el embarazo y la lactancia

Soluble transferrin receptor in pregnancy and lactation



Artículo breve escrito por el autor para la edición en papel. El artículo amplio se publica en SIIC En Internet: www.siicsalud.com/dato/dat044/05831000a.htm

Institute of Environmental Medicine, Division of Nutritional Epidemiology and division of Metals and Health, Karolinska Institutet, Estocolmo, Suecia



Agneta Åkesson, Columnista Experta de SIIC

Researcher, Institute of Environmental Medicine, Division of Nutritional Epidemiology and division of Metals and Health, Karolinska Institutet, Estocolmo, Suecia

Página de la autora: www.siicsalud.com/dato/dat044/05831000a.htm

Abstract

Iron deficiency is a common form of malnutrition world wide, but there is uncertainty concerning the optimal way to identify it, especially in pregnant women. The soluble transferrin receptor in serum (sTfR) has received attention as a new promising tool to detect iron deficiency. This overview summarizes the findings from a longitudinal study of sTfR in women during and after pregnancy. Its usefulness as a diagnostic test during pregnancy is discussed in relation to previous and subsequent published data.

Artículo completo en inglés: www.siicsalud.com/dato/dat044/05831000i.htm

Introducción

A pesar de que la deficiencia de hierro es una de las formas más comunes de desnutrición en todo el mundo,¹ hay incertidumbre en relación con el abordaje óptimo para identificarla y valorar su gravedad. Habitualmente se utiliza la determinación de hemoglobina pero esta medición tiene baja sensibilidad, con lo cual se produce una superposición amplia entre sujetos con deficiencia de hierro y aquellos sin esta alteración. Por ello no es apta como único indicador del contenido de hierro del organismo. Más aun, su baja especificidad limita su uso en áreas en las cuales la prevalencia de anemia por otras causas distintas del déficit de hierro –por ejemplo enfermedades crónicas– es elevada.

La ferritina sérica, generalmente considerada un índice sensible de los depósitos de hierro en el organismo, no detecta las personas con deficiencia funcional de hierro. Más aun, en respuesta a la inflamación la concentración se eleva como consecuencia de una reacción de fase aguda, independientemente del depósito de hierro.²

En consecuencia, la concentración baja de ferritina en suero es de más valor para identificar disminución de los depósitos de hierro que la concentración normal para excluirla.

Debido a que las necesidades de hierro se incrementan durante la gestación, el riesgo de que las mujeres presenten deficiencia de hierro se eleva. La deficiencia de hierro inducida por el embarazo es frecuente en países de bajos recursos así como en aquellos con una situación socioeconómica más favorable y programas bien desarrollados de control maternoinfantil.¹ Dado que la deficiencia de hierro puede afectar la evolución de la gestación y ocasionar morbilidad materna^{1,3,4} es necesario el seguimiento de los niveles séricos de hierro durante el embarazo, situación para la cual es imprescindible contar con marcadores válidos y confiables. Lamentablemente, la gestación influye sobre la mayoría de dichos marcadores. Por ejemplo, la hemodilución –que no se produce uniformemente en todas las gestaciones– origina un descenso en la concentración de hemoglobina como consecuencia de la expansión mayor y más temprana del volumen del plasma; los índices eritro-

Resumen

La deficiencia de hierro es una forma común de desnutrición en todo el mundo; empero, existe incertidumbre acerca de la manera óptima de identificarla, especialmente en mujeres embarazadas. El receptor soluble de transferrina (RSTf) en suero ha recibido gran atención como una herramienta promisoría para la detección de la deficiencia de hierro. En esta revisión se resumen los hallazgos de un estudio longitudinal del RSTf en mujeres durante y después de la gestación; también se discute su utilidad como prueba diagnóstica durante el embarazo en relación con los datos publicados.

citarios, como el volumen corpuscular medio y el índice medio de glóbulos rojos, etc., no son suficientemente sensibles y los marcadores de transporte de hierro (capacidad total de unión al hierro) se alteran durante el embarazo, independientemente de la concentración de hierro; la concentración sérica de ferritina parece reducirse después del primer trimestre de la gestación, aun cuando el equilibrio férrico es positivo, y los niveles se incrementan durante el puerperio como consecuencia de la reacción de fase aguda inducida por el parto.⁵

Durante la última década, el receptor soluble de transferrina (RSTf) ha sido introducido como un nuevo marcador para detectar deficiencia de hierro. El receptor de transferrina en la superficie celular transporta el hierro al interior de la célula. La cantidad de la forma truncada (RSTf) en suero refleja la densidad del receptor en las células y el número de células con receptores. Por lo tanto, el RSTf refleja la necesidad tisular de hierro (densidad del receptor en las células) y la actividad eritropoyética (número de células con receptores).^{6,7} Así, el RSTf se correlaciona inversamente con la cantidad disponible de hierro para los tejidos y directamente con el índice de eritropoyesis. Por ello permite distinguir individuos con anemia por deficiencia de hierro de aquellos con anemia causada por enfermedades crónicas.⁸⁻¹⁰ Los resultados combinados del RSTf y de la ferritina sérica en un cociente (R/F) describen el espectro global del contenido de hierro; el cual incrementa la exactitud con la que puede diagnosticarse deficiencia de hierro.¹¹⁻¹⁷ La relación fuerte e inversa entre la regulación del receptor de transferrina y la producción de ferritina a nivel translacional también avala el uso de este cociente.¹⁸ Recientemente se observó que dicho parámetro permite realizar estimaciones precisas y confiables de los depósitos de hierro en el organismo cuando se los calcula en mg/kg peso corporal, mediante la calibración de los datos a partir de un estudio cuantitativo de flebotomía.¹⁹ La figura 1 muestra los cambios en estos marcadores según la cantidad de hierro desde la situación en la cual los depósitos están saturados hasta la anemia manifiesta por deficiencia de hierro.¹⁴

En esta corta revisión se resumen los datos de un estudio longitudinal que utiliza determinaciones del RSTf en etapas tempranas y avanzadas de la gestación, puerperio, lactancia y luego del destete (tabla 1)^{20,21} y se evalúan en relación con información publicada previamente y con posterioridad. El grupo inicial de estudio abarcó 251 mujeres embarazadas de Suecia, de 20 a 45 años, con 0 a 3 gestaciones.

Recepción: 12/10/2004 - Aprobación: 6/9/2005

Enviar correspondencia a: Agneta Åkesson, Division of Nutritional Epidemiology and Division of Metals and Health, Institute of Environmental Medicine, Karolinska Institutet, Box 210, 171 77 Stockholm, Suecia

Tabla 1. Momento de la muestra, concentraciones de ferritina en suero, receptor soluble de transferrina (RSTf) y cociente RSTf/ferritina sérica (R/F). Los resultados se expresan como promedio (y como media para RSTf) (rango), porcentaje de sujetos fuera de los intervalos de referencia y número de muestras recogidas (N) a partir de las 251 mujeres embarazadas originalmente reclutadas en la etapa temprana de la gestación (datos de referencias 20, 21).

| | Embarazo | | Puerperio | Lactancia | Destete |
|--------------------------------|----------------------|------------|------------|------------|------------------------------------|
| | Semanas de gestación | | Días | Meses | |
| Muestras | 11 | 36 | 3 | 3 | 15 |
| Ferritina sérica (µg/l) | | | | | |
| mediana | 34 | 10 | 26 | 23 | 22 |
| intervalo | (6-150) | (3-69) | (3-137) | (3-119) | (3-70) |
| ≤ 15 µg/l (%) | 16 | 71 | 25 | 28 | 35 |
| ≤ 12 µg/l (%) | 10 | 58 | 22 | 20 | 20 |
| N | 246 | 147 | 77 | 112 | 66 |
| RSTf (mg/l) | | | | | |
| mediana | 4.1 | 5.4 | 4.5 | 5.3 | 4.8 ¹ /4.6 ² |
| media | 4.2 | 6.2 | 5.1 | 5.5 | 5.3 ¹ /4.5 ² |
| intervalo | (2.1-8.4) | (3.1-18.6) | (1.8-11.3) | (3.0-12.7) | (2.8-15.3) |
| > 8.3 mg/l (%) | 0.4 | 15 | 8 | 7 | 10 ¹ |
| Índice R/F | | | | | |
| mediana | 115 | 516 | 161 | 230 | 234 ¹ /182 ² |
| intervalo | (27-1287) | (64-353) | (30-2262) | (25-3120) | (70-577) |
| > 500 (%) | 5 | 51 | 21 | 13 | 20 ¹ |
| > 2 000 (%) | 0 | 9 | 3 | 3 | 2 ¹ |
| N | 224 | 145 | 77 | 111 | 57 |

¹No embarazadas; ²embarazadas.

El RSTf como marcador de la concentración de hierro durante la gestación

La precisión diagnóstica del RSTf se evaluó en relación con la presencia de deficiencia de hierro (ferritina sérica ≤ 12 µg/l y hemoglobina < 105 g/l) o ausencia de deficiencia de hierro (ferritina sérica > 12 µg/l y hemoglobina ≥ 105 g/l). La especificidad y los valores predictivos positivo y negativo oscilaron entre 99% y 100%; la sensibilidad fue del 71%. Esto significa que un valor de RSTf negativo (en el intervalo de referencia) predice en un 99% ausencia de deficiencia de hierro, mientras que un resultado positivo (por encima del intervalo de referencia) identifica deficiencia de hierro en el 100% de los casos. Todas las pacientes sin deficiencia de hierro tuvieron valores de RSTf negativos, mientras que el 71% de las mujeres con deficiencia de hierro tuvieron valores positivos de RSTf. Lamentablemente, la sensibilidad se estimó a partir de pocos pacientes y por ello es menos confiable.

El factor crucial cuando se analiza la precisión diagnóstica del RSTf es encontrar una forma segura de verificación. La determinación de hemoglobina y ferritina en suero, aisladamente o en combinación, no es útil como parámetro estándar definitivo. Además de las limitaciones mencionadas con anterioridad, la hemoglobina y la ferritina en suero también representan aspectos diferentes de la deficiencia de hierro, tal como se ilustra en la figura 1. Se ha visto que el RSTf es más útil en el estadio que transcurre desde la disminución de los depósitos de hierro y antes de que aparezca anemia. ¹¹ Cuando el RSTf se evalúa en relación con la ferritina sérica aisladamente debe tenerse en cuenta que una proporción sustancial de los sujetos con disminución de los depósitos de hierro pueden no tener deficiencia tisular (RSTf normal), fenómeno que se registró en más del 80% de las muestras del estudio actual. Aun cuando este porcentaje varía según el contenido de hierro de la población evaluada, ²²⁻²⁴ debe esperarse una sensibilidad y un valor predictivo negativo especialmente bajos de RSTf. Al contrario, cuando la prevalencia de inflamación crónica es elevada, pueden afectarse la especificidad y el valor predictivo positivo.

En un estudio se empleó la valoración de hierro en médula ósea –un parámetro que aunque se suele considerar estándar es complejo e invasivo– para evaluar el RSTf en 93 mujeres embarazadas con anemia y elevada prevalencia de inflamación crónica. ¹⁶ La especificidad obtenida del RSTf fue baja (aproximadamente 50%); la ferritina sérica por debajo de los 30 µg/l y el cociente R/F se asociaron con mayor valor diagnóstico.

Al evaluar el RSTf *versus* una combinación de marcadores ²²⁻²⁵ en este estudio empleamos ambas mediciones –ferritina en sue-

ro y hemoglobina– como criterios estrictos para definir deficiencia de hierro, en comparación con trabajos que sólo aplicaron una única variable. Sin embargo, como consecuencia, las dos terceras partes de las mujeres con elevación del RSTf en el estudio actual no fueron incluidas en la evaluación de precisión diagnóstica dado que sólo presentaban reducción de los depósitos de hierro pero (todavía) no tenían anemia.

Si bien no podemos asegurar que tales pacientes (con elevación del RSTf pero sin anemia) tuviesen deficiencia de hierro, ésta parece ser la explicación más probable, ya que ninguna de ellas tenía ferritina en suero por encima de los 7 µg/l.

Concluimos que el RSTf no se elevó por encima del intervalo de referencia por el embarazo *per se* (por ejemplo, por las alteraciones hormonales o las contribuciones de origen placentario) sino por la deficiencia de hierro y que el RSTf fue especialmente útil en detectar deficiencia leve de hierro de reciente inicio. Pudimos distinguir mujeres con disminución de los depósitos de hierro (baja ferritina en suero) de aquellas con deficiencia funcional de hierro antes de que afectara

la hemoglobina. Más aun, el RSTf parece más sensible que la ferritina sérica para detectar diferencias en los niveles de hierro en personas que consumen suplementos de hierro y aquellas que no están tratadas. Una conclusión similar en términos de la exactitud diagnóstica del RSTf en mujeres embarazadas se obtuvo en un estudio con baja prevalencia de factores de confusión, tales como inflamación crónica; ²² en cambio, en trabajos en mujeres embarazadas con elevada prevalencia de tales factores, el valor diagnóstico es mucho menos convincente. ^{16,24-26} Los datos del cociente R/F en mujeres gestantes, aunque limitados, parecen indicar que cuando la ferritina sérica y el RSTf se utilizan en forma combinada, la exactitud diagnóstica se incrementa. ^{16,19,27}

En este estudio longitudinal, en coincidencia con la mayoría de otros trabajos, ²⁸⁻³¹ la concentración del RSTf aumentó en la medida que el embarazo progresó. ²¹ Con la finalidad de evaluar la posible influencia del RSTf y de otros factores que no fueran el contenido de hierro, las mujeres fueron divididas según los depósitos férricos fuesen adecuados o estuvieran disminuidos al principio y hacia finales de la gestación. El RSTf aumentó en un 25% en el grupo con depósitos normales de hierro y hasta un 75% en mujeres con descenso del hierro almacenado. Como se mencionó, el RSTf no sólo es afectado por el número de receptores de las células sino también por la cantidad de células con receptores: a saber, actividad eritroide. Por ende, con excepción de una mayor necesidad intracelular de hierro, el incremento del RSTf durante la gestación también es reflejo de mayor eritropoyesis: se requiere mayor número de precursores eritropoyéticos para expandir la masa de células rojas. ³¹ Un hallazgo adicional fue la observación de que el RSTf pareció más bajo al principio de la gestación y que alrededor del 8% tuvo concentraciones por debajo del intervalo de referencia para mujeres sanas, no

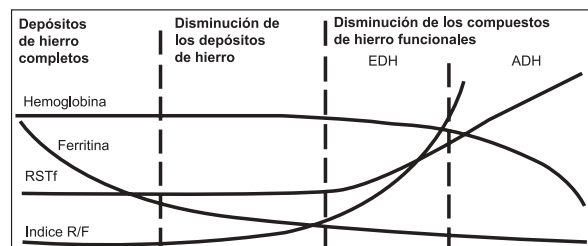


Figura 1. Cambios en la hemoglobina, ferritina sérica, receptor soluble de transferrina y cociente entre RSTf y ferritina (R/F) en la situación con depósitos repletos de hierro hasta anemia por deficiencia de hierro. IDE = eritropoyesis deficiente en hierro, IDA = anemia por deficiencia de hierro. Realizada según referencia 14.

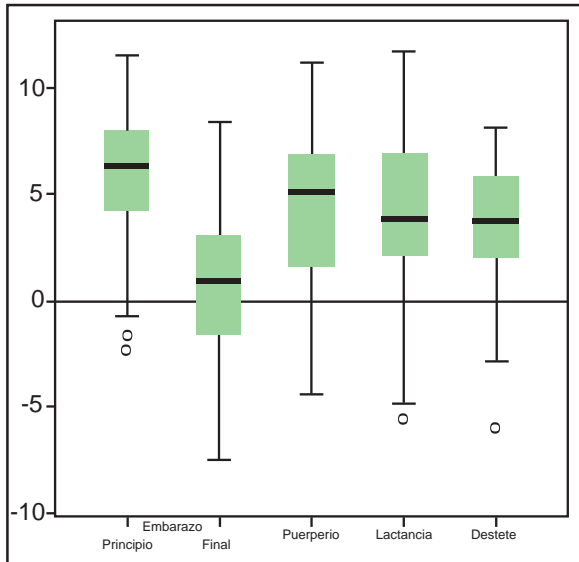


Figura 2. Hierro corporal expresado como mg/kg durante y después de la gestación. Los casilleros indican los percentilos 25, 50, 75, márgenes mínimo y máximo con exclusión de los valores atípicos.

embarazadas. En comparación con la etapa posterior al destete, el RSTf fue del 7% al 14% inferior en las primeras etapas del embarazo en las mujeres con depósitos adecuados de hierro en ambas ocasiones. Por lo tanto, nuestros resultados indican una reducción de la eritropoyesis a principios de la gestación. Este punto no se investigó en detalle y se tiende a asumir que hay un aumento continuo en la eritropoyesis desde la gestación temprana.³¹⁻³³ Nuestros resultados indicarían lo contrario, al igual que lo sugieren otras investigaciones que revelan menor RSTf y supresión de la producción de eritropoyetina a principios de la gestación, en comparación con lo que ocurre en etapas más avanzadas.^{28,30}

Asimismo, la absorción de hierro desciende en las primeras etapas del embarazo.³⁴ Podría especularse que la menor eritropoyesis permite asegurar el incremento necesario en el volumen plasmático que se observa en las primeras etapas de la gestación. Más probablemente, el RSTf a principios del embarazo es afectado por este descenso en la eritropoyesis. Estas observaciones indican que el intervalo de referencia para mujeres, durante las primeras etapas de la gestación, debe ser ajustado.

También determinamos el nivel de RSTf en sangre de cordón. Los niveles fueron casi el doble de los registrados en sangre materna. Hasta la fecha se desconoce el significado del RSTf en cordón y se requieren más estudios para esclarecer si las concentraciones más altas reflejan el contenido de hierro del recién nacido.

Estandarización

Aun cuando la variabilidad biológica y analítica del RSTf parece ser muy baja,³⁵ la falta de estándares aceptados internacionalmente para todos los equipos comerciales disponibles obstaculiza las comparaciones entre los estudios. Se dispone de algunas comparaciones entre equipos,^{17,36-42} y en función de estos resultados no puede eliminarse la posibilidad de que parte de la discordancia entre los ensayos de precisión diagnóstica sea atribuible a la falta de estandarización.

Concentración de hierro antes y después de la gestación

Como se muestra en la tabla 1, que resume los resultados transversos de los tres marcadores durante y después de la gestación, una proporción considerable de mujeres tenía reducción de los depósitos de hierro según la ferritina en suero y el cociente T/F, especialmente en las últimas etapas de la gestación. Esencialmente, todas las mujeres con descenso de los depósitos de hierro según el nivel de ferritina en suero a principios del embarazo también tuvieron reducción de los depósitos a fines de la gestación y casi la mitad de ellas presentaron deficiencia tisular de hierro según el RSTf. Más aun, debido a que tanto la ferritina

en suero como el RSTf progresaron hacia un deterioro del estado férrico con cada niño nacido previamente, cada embarazo a término pareció asociarse con un déficit de hierro en la madre. La pérdida de sangre durante el nacimiento (400 ml en promedio; intervalo 100-3 300 ml) se asoció significativamente con el nivel de hierro posparto, incluso hasta 15 meses después del parto. En el muestreo posterior al destete, aproximadamente una cuarta parte de las mujeres tuvieron disminución de los depósitos de hierro y el 10% tuvo deficiencia tisular de hierro. Por lo tanto, el contenido de hierro no vuelve a los valores del primer trimestre de la gestación, fenómeno que demuestra la importancia de comenzar el embarazo con suficiente hierro almacenado.

Calculamos la cantidad de hierro corporal durante el período de estudio, sobre la base de la estimación de un análisis de flebotomía:

$$\text{hierro corporal (mg/kg)} = -[\log(\text{RSTf}_{\mu\text{g/l}}/\text{ferritina}_{\mu\text{g/l}}) - 2.829]/0.1207 \text{ (fig. 2).}^{19}$$

Un valor positivo expresa un excedente de hierro en los depósitos mientras que un valor negativo indica deficiencia de hierro. Una parte considerable de las mujeres no tenían hierro disponible en la última fase de la gestación.

Si bien este estudio no estuvo diseñado para evaluar el efecto de los suplementos férricos, luego del amamantamiento preguntamos a las pacientes si habían recibido aporte de hierro durante la gestación; más del 80% refirió dicha incorporación, fundamentalmente en dosis bajas. La evaluación de ferritina sérica y RSTf en relación con la referencia de ingesta de aportes de hierro durante la gestación mostró las diferencias más marcadas entre las mujeres que recibieron o no aportes durante del período de lactancia y después de éste.²⁰ Varios estudios mostraron que se requieren suplementos de hierro durante el embarazo para restaurar la concentración de ferritina sérica a los valores que se registran en el primer trimestre de la gestación, durante el período de la lactancia.⁴³⁻⁴⁵ Aparentemente, la cantidad de hierro incorporada en este estudio tuvo poco efecto sobre los niveles de hierro y fue insuficiente para abastecer los depósitos de hierro después del embarazo. Por ende, para evitar las consecuencias negativas del embarazo sobre el contenido corporal de hierro debe considerarse el aporte de hierro luego del nacimiento en mujeres que sangran excesivamente durante el parto y en aquellas que, por cualquier razón, deciden incorporar una dosis baja de hierro –o no ingerirlo– durante la gestación.

Como puede observarse en la tabla 1, los tres marcadores de hierro tendieron a mejorar desde fines de la gestación hasta la primera semana del puerperio. Esto podría explicarse por el pasaje de hierro desde la masa expandida de eritrocitos; sin embargo la evolución temporal de esta liberación no se conoce.⁴⁶ No obstante, no puede excluirse un descenso de la eritropoyesis que conduce a menor concentración de RSTf justo después del nacimiento. Esta posibilidad es avalada por el hecho de que hubo un incremento estadísticamente significativo en los niveles de RSTf desde el puerperio hasta la lactancia pero sin un descenso correspondiente en la ferritina sérica. Asimismo, se obtuvieron concentraciones igualmente bajas de RSTf en el puerperio y en las primeras etapas de la gestación, después del ajuste según los depósitos de hierro. Más aun, sólo hubo valores de RSTf por debajo del intervalo de referencia en estas dos ocasiones. Dado que los datos no son concluyentes en relación con el índice de eritropoyesis durante el puerperio,^{30,46-48} este punto requiere mayor evaluación antes de establecerse conclusiones firmes.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2005

La autora no manifiesta «conflictos de interés».



Más información en www.siicsalud.com bibliografía completa, palabras clave en castellano, *keywords* (inglés), especialidades médicas relacionadas con el artículo, otros trabajos de la autora y artículo completo en inglés (*full text*).

Papel de los bifosfonatos para el tratamiento de las metástasis óseas y el mantenimiento de la salud ósea

Role of bisphosphonates for the management of bone metastases and the maintenance of bone health

Milton S. Hershey Medical Center, Hershey, Pennsylvania, EE.UU.



Allan Lipton, Columnista Experto de SIIC
Profesor, Department of Oncology, Milton S. Hershey Medical Center, Hershey, Pennsylvania, EE.UU.

Página del autor: www.siicsalud.com/dato/dat045/05929007a.htm

Abstract

The majority of patients with advanced cancer develop painful and debilitating bone metastases that are associated with long-term skeletal morbidity. Bone lesions lead to clinically significant skeletal complications including bone pain, pathologic fractures, and spinal cord compression. The clinical benefit of the third-generation bisphosphonate zoledronic acid for the prevention of skeletal complications in patients with metastatic bone disease has been previously reviewed (Lipton A. Cancer Invest. 2002; 20[suppl 2]:45-54). Zoledronic acid has been shown to be at least as effective as pamidronate for the treatment of skeletal complications in patients with bone metastases secondary to breast cancer, and is the only bisphosphonate that has demonstrated a statistically significant reduction in the incidence and onset of skeletal complications compared with placebo in patients with bone metastases from prostate cancer, lung cancer, and other solid tumors. Herein, we present important updates to the information reviewed in the previous publication, as well as recent data that have emerged demonstrating the benefit of bisphosphonates for the reduction of bone pain in patients with metastatic disease and for the prevention of cancer treatment-induced bone loss and bone metastases in patients with nonmetastatic disease.

Artículo completo en inglés: www.siicsalud.com/dato/dat045/05929007i.htm

Introducción

Las metástasis óseas son frecuentes en pacientes con cáncer avanzado, en particular entre aquellos que presentan cáncer de mama o de próstata, en quienes la incidencia de este tipo de metástasis es de aproximadamente el 70%.¹ El crecimiento de las células tumorales en la matriz ósea lleva a la estimulación patológica de la osteólisis y al neocrecimiento óseo anormal en pacientes con lesiones osteoblásticas. Las lesiones óseas resultantes están asociadas con complicaciones esqueléticas como dolor óseo, fracturas patológicas, compresión de la médula espinal y con hipercalcemia de los procesos tumorales. La considerable morbilidad esquelética asociada con la enfermedad metastásica provoca un deterioro significativo en la calidad de vida de los pacientes; esto es particularmente importante en personas con cáncer de mama o de próstata, al considerar su supervivencia promedio relativamente prolongada desde del diagnóstico de dichas metástasis.²

Los bifosfonatos son inhibidores potentes de la resorción ósea. Estos compuestos se unen con preferencia a las superficies óseas con remodelación activa e inhiben la maduración de los osteoclastos, suprimen su función e inducen la apoptosis de este tipo de células. Además, los bifosfonatos reducen la producción de citoquinas y de factores de crecimiento que pueden estimular el crecimiento tumoral y la osteólisis. Las pautas actuales de la *American Society of Clinical Oncology* (ASCO) recomiendan el uso de 90 mg de pamidronato y de 4 mg de ácido zoledrónico

Resumen

La mayoría de los pacientes con cáncer avanzado presentan metástasis óseas dolorosas y debilitantes que están asociadas con morbilidad esquelética a largo plazo. Las lesiones óseas provocan complicaciones esqueléticas clínicamente significativas como dolor óseo, fracturas patológicas y compresión de la médula espinal. El beneficio clínico con ácido zoledrónico –bifosfonato de tercera generación– para la prevención de complicaciones esqueléticas en pacientes con patología ósea metastásica fue revisado previamente (Lipton A. *Cancer Invest.* 2002; 20[suppl 2]:45-54). Se vio que el ácido zoledrónico es al menos tan efectivo como el pamidronato para el tratamiento de complicaciones esqueléticas en pacientes con metástasis en los huesos secundarias a cáncer de mama, y es el único bifosfonato que mostró una reducción estadísticamente significativa en la incidencia y en el comienzo de dichas complicaciones, en comparación con placebo, en pacientes con metástasis por cáncer de próstata, de pulmón y de otros tumores sólidos. En este trabajo presentamos una importante puesta al día con respecto a nuestra investigación previamente publicada y que mostró el beneficio de los bifosfonatos para la reducción del dolor óseo en pacientes con enfermedad metastásica, para la prevención de la pérdida ósea inducida por el tratamiento del cáncer y metástasis óseas en pacientes con enfermedad no metastásica.

(ambos por vía intravenosa) como tratamiento estándar para las pacientes con enfermedad metastásica por cáncer de mama.³ En Europa, el ibandronato (por vía intravenosa u oral) y el clodronato por vía oral también están aprobados para esta indicación. En pacientes con metástasis óseas secundarias al cáncer de próstata, de pulmón o tumores sólidos aparte del de mama, el ácido zoledrónico es el único bifosfonato que mostró reducir significativamente la incidencia y el retraso en el comienzo de las complicaciones óseas en comparación con el placebo.⁴⁻⁶

Recientemente ha aparecido información vinculada con el papel en expansión de los bifosfonatos para el tratamiento de metástasis óseas y para el mantenimiento de la salud ósea en pacientes con cáncer. Se vio que el ácido zoledrónico, el ibandronato y el pamidronato reducen de manera significativa el dolor óseo en personas con cáncer de mama y enfermedad metastásica.⁷⁻¹¹ Además, el ácido zoledrónico es el único bifosfonato que aporta una reducción significativa y duradera del dolor en casos con cáncer de próstata metastásico en comparación con el placebo.¹² También, en pacientes con estos dos tipos de neoplasia y sin metástasis, se vio que los bifosfonatos evitan la pérdida de masa ósea inducida por el tratamiento (PMOIT) provocada por la terapia hormonal, y pueden ser eficaces para la prevención de este tipo de metástasis en pacientes con cáncer de mama en estadio temprano.¹³⁻¹⁷

Los bifosfonatos en el cáncer de mama

Tratamiento de las metástasis óseas

Los bifosfonatos intravenosos se han convertido en el tratamiento estándar de los pacientes con cáncer de mama en estadio avanzado y metástasis óseas. La ASCO recomienda la administración de ácido zoledrónico o pamidronato (ambos por vía intravenosa) para la prevención de las complicaciones esqueléticas

Recepción: 10/3/2005 - Aprobación: 3/10/2005

Enviar correspondencia a: Allan Lipton, MD, Milton S. Hershey Medical Center. P.O. Box 850 H-46, Hershey, PA 17003, EE.UU.

en estas pacientes con metástasis óseas;³ sin embargo, el tiempo de infusión relativamente corto (4 mg en una infusión de 15 minutos) y el perfil favorable de seguridad hacen que el ácido zoledrónico sea una opción preferida para el tratamiento en lugar del pamidronato.

Pamidronato

Desde mediados de la década de 1990, el pamidronato intravenoso (90 mg en una infusión de 2 horas) ha sido el tratamiento estándar para pacientes con cáncer de mama con metástasis óseas. El pamidronato se convirtió en el estándar de referencia de acuerdo con los datos aportados por dos ensayos a largo plazo, aleatorizados y controlados con placebo que demostraron que este agente redujo significativamente la incidencia y que demoró el comienzo de los eventos relacionados con los huesos (ERH).^{9,18,19} El análisis conjunto de estos dos ensayos demostró que el pamidronato provocó reducciones estadísticamente significativas en todos los tipos de complicaciones esqueléticas y en el dolor óseo en comparación con el placebo.⁹ En estos ensayos se trataron 751 pacientes con 90 mg de pamidronato por vía intravenosa o con placebo cada 3 a 4 semanas. Luego de 24 meses de esta terapia, el bifosfonato redujo significativamente el porcentaje de pacientes que sufrieron uno o más ERH (51% vs. 64% para placebo; $p < 0.001$) y la incidencia anual de ERH (2.4 vs. 3.7 ERH/año para placebo; $p < 0.001$), y retrasó de manera significativa el tiempo promedio hasta la aparición del primer ERH por más de 5 meses (12.7 vs. 7.0 meses para el placebo; $p < 0.001$) en comparación con las participantes asignadas a recibir placebo. A los 24 meses, el pamidronato también provocó una reducción significativa en la media de los puntajes de dolor ($p = 0.015$ vs. placebo) y en los puntajes de analgesia ($p < 0.001$ vs. placebo) desde el inicio, en comparación con incrementos desde el mismo período de tiempo en el grupo asignado a tratamiento con placebo.

Ácido zoledrónico

En un estudio aleatorizado que incluyó 76 pacientes con metástasis óseas por cáncer de mama, la administración de 4 mg de ácido zoledrónico cada 3 a 4 semanas por hasta 24 semanas resultó al menos tan efectiva como 90 mg de pamidronato para la prevención de ERH y fue significativamente más efectiva que este último agente para la reducción del riesgo de estos fenómenos luego de 25 meses de seguimiento, según el análisis de eventos múltiples de Andersen-Gill.^{7,20,21} Además, con el empleo de un sólido análisis de eventos múltiples ajustado por supervivencia, Major y col.²² observaron que el ácido zoledrónico redujo de manera significativa la incidencia acumulativa de ERH en esta población de pacientes en comparación con pamidronato ($p = 0.46$).

Recientemente, en un ensayo aleatorizado y controlado con placebo que incluyó 227 mujeres japonesas con cáncer de mama metastásico, el ácido zoledrónico (en una dosis de 4 mg a través de una infusión de 15 minutos cada 4 semanas y durante 12 meses) redujo de manera significativa el índice de ERH (tasa de ERH en el grupo tratado con ácido zoledrónico/tasa de ERH en el grupo placebo; ajustado según el antecedente de fracturas) en un 39% en comparación con el grupo placebo ($p = 0.027$) (tabla 1).⁸

El ácido zoledrónico también redujo significativamente el porcentaje de pacientes con uno o más ERH (29.8% vs. 49.6% para el placebo; $p = 0.003$) y retrasó el promedio de tiempo hasta la aparición del primero de estos fenómenos (tiempo promedio no alcanzado en el grupo tratado vs. 364 días en grupo placebo; $p = 0.007$) en comparación con el placebo.

Además, este bifosfonato redujo la media del puntaje de dolor según la *Brief Pain Inventory* (BPI) desde el ini-

cio y en cada período de tiempo más allá de la semana 2 ($p = 0.0004$ a los 12 meses).⁸

Ibandronato

El ibandronato por vía oral e intravenosa fue aprobado en Europa para el tratamiento de las metástasis óseas en pacientes con cáncer de mama según los resultados de tres ensayos aleatorizados y controlados con placebo.^{23,24} En un análisis combinado de 2 ensayos, el ibandronato oral (en una dosis de 50 mg diarios durante 2 años) redujo notablemente la tasa media de período de morbilidad esquelética (TMPME, definida como el número de períodos de 12 semanas con complicaciones esqueléticas nuevas) en comparación con el placebo (0.95 vs. 1.18 para placebo; $p = 0.004$).²³ De la misma forma, en 466 pacientes con cáncer de mama metastásico, el ibandronato intravenoso (en dosis de 6 mg cada 3 a 4 semanas durante 2 años) redujo significativamente la TMPME ($p = 0.004$) y retrasó el tiempo hasta la aparición del primer efecto adverso óseo ($p = 0.018$) en comparación con el placebo.²⁴ Los datos de estos ensayos también demostraron que el ibandronato empleado por vía oral o intravenosa redujo de manera significativa los puntajes de dolor desde los valores iniciales en esta población de pacientes ($p < 0.001$).^{10,11} Sin embargo, debido a que el ibandronato no ha sido comparado directamente con el pamidronato intravenoso o con el ácido zoledrónico en la misma formulación en un ensayo aleatorizado, no es posible realizar comparaciones en relación con la eficacia entre estos bifosfonatos.

En consecuencia, se vio que los bifosfonatos evitan las complicaciones esqueléticas y reducen el dolor óseo en pacientes con metástasis óseas secundarias a cáncer de mama; sin embargo, estos agentes no demostraron efecto alguno sobre la supervivencia global en este contexto. Por otro lado, estudios recientes en cuanto al tratamiento adyuvante de cáncer de mama mostraron que la terapéutica temprana con bifosfonatos puede evitar la aparición de metástasis óseas y prolongar la supervivencia global en pacientes con cáncer primario de mama.

Prevención de las metástasis óseas

Estudios preclínicos sugieren que los bifosfonatos tienen actividad antitumoral contra diversas líneas celulares tumorales de los seres humanos.²⁵ Más aun, Rack y col.²⁶ demostraron recientemente que el ácido zoledrónico eliminó las células tumorales aisladas en la médula ósea de pacientes con cáncer de mama que habían completado el esquema primario de tratamiento, lo que sugirió un posible papel de los bifosfonatos en el ámbito de la terapéutica adyuvante del cáncer de mama. En un gran ensayo multicéntrico, controlado con placebo y aleatorizado realizado en 1 069 pacientes con cáncer de mama operable en estadios I a III, Powles y col.¹⁶ demostraron que el clodronato por vía oral (1 600 mg diarios durante 2 años) redujo de forma significativa el riesgo de metástasis óseas en un 31% luego de 5 años ($p = 0.043$) y mejoró la supervivencia global ($p = 0.048$) en comparación con el grupo que recibió placebo. En un estudio similar con 302 pacientes con cáncer de mama primario, este mismo bifosfonato (en una dosis de 1 600 mg diarios durante aproximadamente 1 año) redujo significativamente la incidencia de metástasis óseas

Tabla 1. Beneficio clínico del ácido zoledrónico en comparación con el placebo en pacientes con metástasis óseas secundarias a cáncer de mama.

| Criterio clínico de valoración | Ácido zoledrónico (n = 114) | Placebo (n = 113) | Razón ajustada de tasas FRH | valor p |
|---|--------------------------------|----------------------|--------------------------------|---------|
| Criterio de valoración primario: tasa de FRH, eventos/año (FRH, con exclusión de HCM) | | | | |
| Pacientes con fracturas previas | 1.55 | 1.91 | 0.61* | .027* |
| Pacientes sin fracturas previas | 0.33 | 0.78 | | |
| Criterios secundarios: (FRH, con exclusión de HCM) | | | | |
| Porcentaje de pacientes con e* 1 FRH, % | 29.8 | 49.6 | | .003** |
| Promedio de tiempo hasta la aparición del primer FRH, días | NA | 364 | | .007† |
| Índice de riesgo para la aparición de FRH‡ | 0.59 | | | .019§ |

FRH = fenómenos relacionados con los huesos; HCM = Hipercalemia de las neoplasias; NA = no alcanzado.

* Ajuste basado en la presencia o no de fracturas patológicas previas al ingreso al estudio.

** prueba de Cochran-Mantel-Haenszel estratificada según fracturas previas.

† regresión de Cox (prueba de Wald del coeficiente de regresión) estratificado según fracturas previas.

‡ análisis de fenómenos múltiples de Andersen-Gill.²¹

§ prueba de Wald del coeficiente de regresión empleando varianza sólida; estratificada según fracturas previas.

Datos de Kohno y colaboradores.⁸

y mejoró la supervivencia luego de un seguimiento promedio de 3 años.²⁷ Sin embargo, luego de un seguimiento promedio de 8.5 años, solamente se mantuvo el beneficio en la supervivencia global en el grupo que recibió clodronato ($p < 0.01$).¹⁷ Tomados en conjunto, los resultados de estos ensayos sugieren que el clodronato oral puede prevenir las metástasis óseas y mejorar la supervivencia en pacientes con cáncer de mama. En consecuencia, parece que la intervención temprana con bifosfonatos en pacientes con riesgo elevado de presentar metástasis óseas puede cambiar el curso natural de la enfermedad.

En vista de estos resultados, se encuentran en marcha diversos ensayos para investigar la eficacia del ácido zoledrónico para la prevención de metástasis óseas. El ensayo *Adjuvant Zoledronic Acid to Reduce Recurrence* (AZURE) está evaluando el efecto de dicho compuesto en la supervivencia libre de enfermedad y en la incidencia de metástasis óseas en 3 300 pacientes con cáncer de mama que reciben tratamiento adyuvante estándar.²⁸ De igual forma, el ensayo *Southwest Oncology Group 0307/Intergroup* comparará la supervivencia global y la libre de enfermedad en pacientes con cáncer de mama que reciben ácido zoledrónico, clodronato oral o ibandronato oral junto con el tratamiento adyuvante estándar.²⁸

Los bifosfonatos en el cáncer de próstata

La mayoría de los estudios con bifosfonatos en pacientes con metástasis óseas de tumores sólidos han sido dirigidos hacia el cáncer de mama; sin embargo, existe también necesidad de una terapéutica efectiva para las metástasis en los huesos asociadas con el cáncer de próstata. Estos pacientes padecen dolores óseos intensos y otras complicaciones esqueléticas durante la progresión de su enfermedad. La resorción ósea es un componente importante de las lesiones osteoblásticas asociadas con esta neoplasia y, en consecuencia, aporta fundamentos para la utilización de bifosfonatos en esta población de pacientes. Más aun, el compromiso de la integridad del hueso causada por la terapia de privación de andrógenos (TPA) expone a estos pacientes a un incremento en el riesgo de aparición de complicaciones esqueléticas.

Acido zoledrónico

En un ensayo aleatorizado y controlado con placebo que incluyó 422 hombres con cáncer de próstata refractario a las hormonas y con metástasis óseas, el uso de 4 mg de ácido zoledrónico cada 3 semanas con una duración de hasta 24 meses redujo en forma significativa el porcentaje de casos con ERH (38% vs. 49% de los tratados con placebo; $p = 0.028$) y disminuyó el porcentaje de pacientes con cada tipo de complicación esquelética, en particular la asociada con la radioterapia ósea y las fracturas patológicas, en comparación con el placebo.^{4,5} El ácido zoledrónico también retrasó significativamente el tiempo promedio hasta la aparición de un ERH en aproximadamente 6 meses (488 días vs. 321 días para el placebo; $p = 0.009$) de acuerdo con el análisis de eventos múltiples de Andersen-Gill. Además, el puntaje medio de BPI fue sistemáticamente menor en el grupo que recibió ácido zoledrónico en comparación con los tratados con placebo, lo que alcanzó un valor estadísticamente significativo a los 3, 9, 21 y 24 meses ($p < 0.05$; figura 1). Este es el primer ensayo aleatorizado controlado con placebo que demuestra paliación duradera en el tiempo del dolor óseo en hombres con cáncer de próstata avanzado.

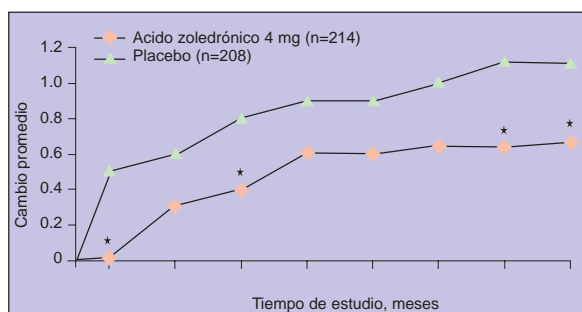


Figura 1. Cambio medio en el puntaje del dolor de la *Brief Pain Inventory* en pacientes con cáncer de próstata de acuerdo con el grupo de tratamiento. * $p < 0.05$ versus valor inicial. Adaptado con autorización de Saad y col.¹²

Normas de consenso

La demostración de la eficacia del ácido zoledrónico para la prevención de complicaciones esqueléticas en pacientes con metástasis óseas y cáncer de próstata y la prevención de la PMOIT en pacientes que reciben TPA desembocaron, recientemente, en la creación de un algoritmo de tratamiento que proporciona normas clínicas para el empleo de bifosfonatos intravenosos en esta población de pacientes.²⁹ Un panel de expertos recomendó el uso de ácido zoledrónico (4 mg cada 3 a 4 semanas) ante el primer indicio de metástasis óseas en el cáncer de próstata sensible o refractario a las hormonas como tratamiento de rutina para la prevención de complicaciones esqueléticas. Además, este panel aconsejó que aquellos casos que presentan metástasis óseas asintomáticas sean supervisados de cerca para la detección de fracturas. Los casos con sintomatología deberán continuar el tratamiento con bifosfonatos junto con otras terapias paliativas que podrían incluir radiación local, quimioterapia y/o empleo de radioisótopos. En pacientes sin datos que sugieran la presencia de metástasis óseas que reciben TPA, el panel recomendó que la valoración rutinaria de la densidad mineral sea completada al inicio de la administración de ácido zoledrónico ante el primer indicio de pérdida de masa ósea clínicamente significativa.

Los bifosfonatos en el cáncer de pulmón y en otros tumores sólidos

Los bifosfonatos no han sido estudiados extensamente en pacientes con cáncer de pulmón u otras neoplasias sólidas, aunque la incidencia de metástasis óseas y de complicaciones esqueléticas en estos casos es elevada. Piga y col.³⁰ estudiaron los efectos del clodronato oral en personas con cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) y hallaron reducciones en el dolor y en los puntajes de analgesia en comparación con el empleo de placebo que no fueron significativas desde el punto de vista estadístico. Sin embargo, el ácido zoledrónico demostró, recientemente, beneficios clínicos significativos en comparación con el placebo en 507 pacientes con metástasis óseas de una variedad de tumores sólidos, como el CPCNP y el carcinoma de células renales.⁶ El tratamiento con ácido zoledrónico redujo la proporción de pacientes con ERH (39% contra 46%; $p = 0.127$) retrasó significativamente el tiempo hasta la aparición del primero de estos fenómenos (promedio, 236 contra 155 días; $p = 0.009$), y redujo el riesgo de aparición de complicaciones esqueléticas en un 31% ($p = 0.003$) en comparación con los pacientes que recibieron placebo según el análisis de eventos múltiples de Andersen-Gill. En el subgrupo de pacientes con carcinoma de células renales, el ácido zoledrónico redujo la incidencia de complicaciones esqueléticas (37% contra 74% en el grupo placebo; $p = 0.015$), extendió el tiempo hacia la progresión de lesiones óseas en aproximadamente 6 meses ($p = 0.014$) y mostró una tendencia hacia la mejoría en la supervivencia ($p = 0.179$) en comparación con el grupo placebo.³¹ Estos pacientes presentaban un riesgo particularmente elevado de manifestaciones de complicaciones esqueléticas. En consecuencia, a pesar de la rápida progresión de la enfermedad, el ácido zoledrónico redujo de manera significativa la morbilidad esquelética en pacientes con enfermedad agresiva desde el punto de vista clínico.

Prevención de la pérdida de masa ósea

Nuevos datos sugieren que los bifosfonatos también pueden desempeñar un papel importante en la prevención de la pérdida ósea provocada por el tratamiento para el cáncer, incluyendo la quimioterapia, la terapia hormonal y la radioterapia. En particular, la depleción de estrógenos o de andrógenos en pacientes con cáncer de mama o de próstata es una de las causas principales de PMOIT. La gravedad de esta última excede la de la pérdida normal de masa asociada con el envejecimiento o con la menopausia y puede incrementar notablemente el riesgo de complicaciones esqueléticas.^{32,33}

Las mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama que reciben terapia hormonal adyuvante (particularmente, inhibidores de la aromatasia) y las mujeres jóvenes con menopausia inducida por la quimioterapia, presentan riesgo de pérdida considerable de masa ósea. Los estudios controlados con placebo mostraron que el clodronato oral diario (1 600 mg/día) y el risedronato oral (30 mg/día) evitan la pérdida de masa ósea en mujeres jóvenes

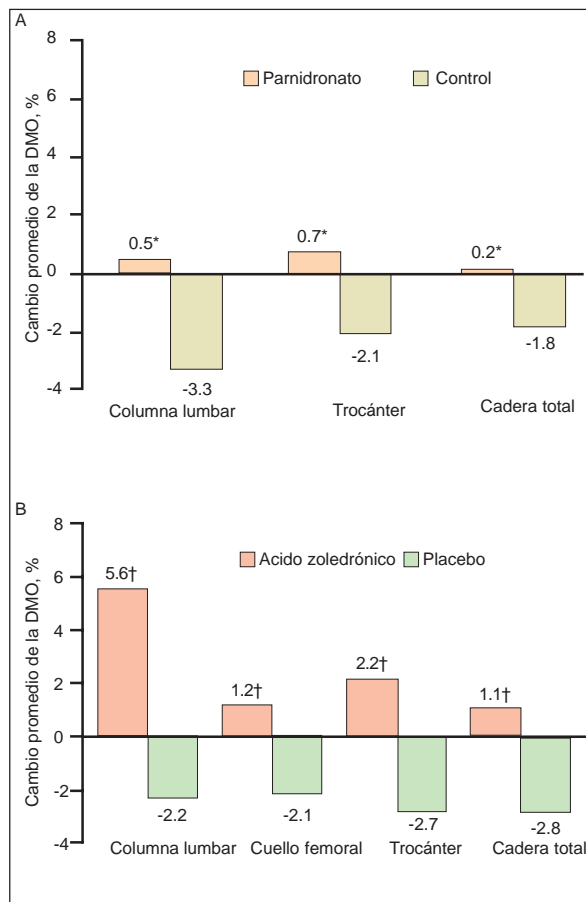


Figura 2. Efecto del tratamiento con bifosfonatos intravenosos sobre la densidad mineral ósea (DMO) en pacientes con cáncer de próstata que recibieron terapéutica con privación de andrógenos. (A) El tratamiento con pamidronato evitó el descenso de la DMO a partir del valor inicial mostrado en los pacientes que no recibieron bifosfonatos (grupo control).¹⁴ (B) El tratamiento con ácido zoledrónico incrementó de manera significativa la DMO media desde el valor inicial en comparación con el placebo.¹⁵ *p ≤ 0.005 para la comparación entre pamidronato y el grupo control; †p < 0.001 para la comparación entre el ácido zoledrónico y el grupo placebo. Adaptado con autorización de Smith y col.¹⁵

con menopausia inducida por quimioterapia.^{34,35} De igual manera, se observó que el ácido zoledrónico intravenoso, en una dosis de 4 mg cada 6 meses mantuvo la densidad mineral ósea de la columna lumbar y que evitó la osteoporosis en mujeres premenopáusicas que recibieron tamoxifeno o anastrozol más goserelín (p < 0.0001).¹³ En este ensayo, el tratamiento con anastrozol o tamoxifeno en ausencia de ácido zoledrónico provocó una pérdida significativa de masa ósea a los 3 años (p < 0.001). Los descensos en la densidad mineral ósea se asociaron también con aumentos clínicamente significativos en cuanto a la aparición de osteopenia y osteoporosis, en particular de la columna lumbar. Por el contrario, permaneció estable en pacientes tratadas al mismo tiempo con ácido zoledrónico (p < 0.0001 en comparación con el tratamiento endocrino solo), y se redujo la aparición de osteoporosis.

En hombres que reciben TPA por cáncer de próstata se informaron descensos significativos en la densidad mineral ósea e incrementos en el riesgo de fracturas.^{36,37} Sin embargo, trabajos recientes mostraron que el tratamiento con bifosfonatos intravenosos puede evitar la PMOIT en hombres con cáncer prostático no metastásico que reciben TPA.^{14,15} En un estudio aleatorizado y abierto que incluyó 47 hombres con cáncer de próstata no metastásico que recibían leuprolida, los tratados con pamidronato intravenoso (60 mg cada 12 semanas durante 48 semanas) presentaron cambios no significativos en la densidad mineral ósea en comparación con los valores iniciales.¹⁴ Por el contrario, los pacientes que recibieron leuprolida como único tratamiento sufrieron un descenso medio en dichos valores a partir de las cifras iniciales de 3.3% en la columna lumbar y de 1.8%

en la cadera total (p < 0.001). El tratamiento con pamidronato provocó densidades óseas significativamente más elevadas, en comparación con los controles, en la columna lumbar (p < 0.001), trocánter (p = 0.003), cadera total (p = 0.005) y en el hueso trabecular de la columna lumbar (p = 0.02) a las 48 semanas (figura 2A).¹⁴

Se vio que el ácido zoledrónico evita la pérdida de masa ósea en pacientes con cáncer de próstata no metastásico que reciben TPA.¹⁵ De hecho, el ácido zoledrónico incrementó la densidad mineral a partir de los valores iniciales en estos casos. En un ensayo multicéntrico y aleatorizado que incluyó 106 hombres que estaban comenzando la fase inicial de la TPA, el empleo de ácido zoledrónico (4 mg) cada tres meses durante 1 año provocó un incremento medio del 5.6% en la DMO con respecto a los valores iniciales de la columna lumbar en comparación con un descenso del 2.2% en el grupo placebo (media de la diferencia = 7.8%; p < 0.001) (figura 2B).¹⁵ El valor medio de la densidad mineral ósea del trocánter, del cuello femoral y de la cadera total también se incrementó en el grupo que recibió ácido zoledrónico y disminuyó en el grupo asignado a placebo (figura 2B). Resultó notable el hecho de que el ácido zoledrónico fue efectivo independientemente del tipo de TPA empleada o del valor inicial de densidad ósea del paciente. En la actualidad, se observa que el ácido zoledrónico es el único agente que revierte la pérdida ósea asociada con TPA. En conjunto, estos estudios sugieren que los bifosfonatos pueden desempeñar un papel importante en el mantenimiento de la salud ósea en aquellos pacientes que presentan riesgo de pérdida de masa como resultado de su tratamiento antineoplásico.

Conclusiones

El papel de los bifosfonatos para el tratamiento de los pacientes con patología ósea metastásica continúa evolucionando. El ácido zoledrónico es el único bifosfonato que demostró un amplio beneficio clínico en una gama de tipos tumorales, con reducción significativa de la morbilidad esquelética en pacientes con cáncer de mama avanzado, cáncer de próstata, CPCNP u otros tumores sólidos. Las normas actuales de consenso recomiendan el empleo de pamidronato intravenoso o de ácido zoledrónico para los pacientes con metástasis óseas secundarias a cáncer de mama avanzado y aquel último para los que presentan enfermedad ósea metastásica debida a cáncer de próstata avanzado. Sin lugar a dudas, estas normas serán revisadas a medida que surjan nuevos datos de los estudios que se encuentran en marcha y que investigan el papel de los bifosfonatos para la prevención de la PMOIT y la prevención de las metástasis en los huesos en pacientes con cáncer no metastásico. En la actualidad existen estudios en curso que evalúan la actividad antitumoral de los bifosfonatos y su beneficio como agentes adyuvantes con el fin de definir mejor el creciente papel de estos agentes en el tratamiento de las metástasis óseas y el mantenimiento de la salud de los huesos.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2005

El autor no manifiesta «conflictos de interés».



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

Lutzomyia (Nyssomyia) umbratilis y la ecoepidemiología de la leishmaniosis tegumentaria americana asociada a *Leishmania (Viannia) guyanensis* en Amazonia

Lutzomyia (Nyssomyia) umbratilis and the eco-epidemiology of the leishmaniosis tegumentar americana associated to Leishmania (Viannia) guyanensis in Amazonia

Fundação Oswaldo Cruz, Brasil



Artículo breve escrito por el autor para la edición en papel. El artículo amplio se publica en SIIC. En Internet: www.sicisalud.com/dato/dat044/05802018.htm



Carlos Rodrigues de Azevedo, Columnista Experto de SIIC
Tecnologista Pleno I, Fundação Oswaldo Cruz, Brasil

Página del autor: www.sicisalud.com/dato/dat044/05802018a.htm

Abstract

Lutzomyia umbratilis has been incriminated as the principal vector of *Leishmania (Viannia) guyanensis* in the Amazon region, north of the Amazon river. The discovery of this sandfly naturally infected with *L. (V.) braziliensis* in the north of the State of Mato Grosso, where *L. (V.) braziliensis* has been isolated from humans, however, has reinforced an hypothesis that *L. umbratilis* could represent a complex of sibling species based on the apparent infrequency of human infection with *L. (V.) guyanensis* in Amazonian Brazil south of the Amazon river system. In order to ascertain whether or not *L. umbratilis* is in fact a complex of sibling species, studies were made on the morphology, morphometry and ecology of populations of this sandfly in Brazil (states of Amazonas, Amapá, Pará and Mato Grosso) and Venezuela (state of Bolívar). Analyses of morphology (qualitative characters) for the populations from both countries failed to provide evidence of a complex of species, but 75% of the morphometric (quantitative) characters did reveal statistically significant differences separating the Brazilian and Venezuelan populations. The phenetic analysis did not provide evidence of heterogeneity among the Brazilian populations. In the state of Mato Grosso *L. umbratilis* was abundant in the forest canopy but could not be found on the trunks of the same trees. This contrasts greatly with past observations on the behaviour of this sandfly in the north of the Amazon River system, where there is a heavy concentration of the vector on the lower parts of the large trees, particularly in the early morning. Studies on the eco-epidemiology of cutaneous leishmaniasis in the State of Acre, Brazil, strongly suggest the participation of *L. umbratilis* in the transmission of *L. (V.) guyanensis* in the south of the Amazon river.

La leishmaniosis tegumentaria americana (LTA) está ampliamente distribuida por América latina. En Brasil representa un serio problema de salud pública que se registra actualmente en todas las unidades federales, incluso en áreas periurbanas. Así como la

Recepción: 25/2/2005 - Aprobación: 5/8/2005

Participaron en la investigación: Ralph Lainson, PhD, Adelson Alcimar Souza, Instituto Evandro Chagas / Secretaria de Vigilância em Saúde; Margarete Martins Santos Afonso, Profesora; Elizabeth Ferreira Rangel, PhD, Departamento de Entomologia, Instituto Oswaldo Cruz/FIOCRUZ; Maria Carmelinda Gonçalves Pinto, Programa de Leishmanioses, Secretaria de Vigilância em Saúde, Acre, Brasil; Maria Dora Feliciangeli, Centro Nacional de Referencia de Flebotomos, Universidad de Carabobo, Venezuela.

Enviar correspondencia a: Alfredo Carlos Rodrigues de Azevedo. Av. Brasil, 4365 - Manguinhos - CEP 21045-900, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

Patrocinio: Financiamiento: FIOCRUZ y CNPq/Brasil

Resumen

Lutzomyia umbratilis es el principal transmisor de *Leishmania (Viannia) guyanensis* en la Amazonia, al norte del río Amazonas. El hallazgo de este flebotomo infectado naturalmente por *L. (V.) braziliensis* al norte del estado de Mato Grosso, donde el mismo parásito circula entre los humanos, refuerza la hipótesis de que *L. umbratilis* podría representar un complejo de especies, ya que este flebotomo nunca fue informado en asociación a *L. (V.) guyanensis* al sur del río Amazonas. Para conocer mejor este vector de la leishmaniosis tegumentaria americana (LTA) en Brasil y Venezuela, y verificar si de hecho representa un complejo de especies, se llevaron adelante estudios morfológicos, morfométricos y ecológicos. Los análisis de caracteres cualitativos (morfología) en poblaciones de Brasil (estados de Amazonas, Amapá, Pará y Mato Grosso) y de Venezuela (estado de Bolívar) no presentaron pruebas de un complejo de especies en las poblaciones investigadas. Mientras tanto, 75% de los caracteres morfométricos (cuantitativos), revelaron diferencias estadísticamente significativas que separan las poblaciones brasileñas y venezolanas. El análisis fenético no logró probar heterogeneidad entre las poblaciones brasileñas. En el estado de Mato Grosso, aun habiendo encontrado ejemplares de *L. umbratilis* en la copa de los árboles y aunque esta especie es muy antropofílica, no se pudo encontrar ejemplares sobre el tronco de los árboles de gran porte, un típico comportamiento de la especie en Amazonia. Estudios sobre la epidemiología de la LTA en el estado de Acre sugieren fuertemente la participación de *L. umbratilis* en la cadena epidemiológica de *L. (V.) guyanensis*, al sur del río Amazonas.

leishmaniosis visceral, la LTA es una enfermedad que integra la lista del Sistema de Notificación Compulsiva del Ministerio de Salud. En la región amazónica, la mayoría de los casos humanos de LTA se encuentran asociados a *Leishmania (Viannia) guyanensis*,¹ presentando con frecuencia un cuadro clínico de lesiones múltiples, siendo el principal vector *Lutzomyia (N.) umbratilis*.²

En Brasil esta especie se encuentra distribuida principalmente en los estados de Acre, Amapá, Amazonas, Maranhão, Mato Grosso, Pará y Rondônia.³ Balbino y col.⁴ relataron la presencia de esta especie en Recife, estado de Pernambuco, sin aportar pruebas de su importancia epidemiológica.

Inicialmente la especie fue sugerida como transmisora de *L. (V.) guyanensis* por Lainson y col.,⁵ en Monte Dourado, estado de Pará. Esta evidencia fue confirmada por la infección natural de *L. (N.) umbratilis* por *L. (V.) guyanensis*, además de que 90% de los ejemplares de este flebotomo fueron encontrados picando seres humanos.⁶ Complementando los estudios llevados a

Tabla 1. Total de las especies de flebotominos colectadas en los municipios de Rio Branco y Xapuri en el estado de Acre, Brasil.

| Especies | Rio Branco | | Xapuri | | Total | % |
|-----------------------------|--------------|------------|--------------|------------|--------------|--------------|
| | M | F | M | F | | |
| <i>Brumptomyia avellari</i> | 1 | - | 1 | 1 | 3 | 0.12 |
| <i>B. pentacantha</i> | - | - | 2 | - | 2 | 0.08 |
| <i>Lutzomyia gomezi</i> | - | - | - | 1 | 1 | 0.04 |
| <i>L. sherlocki</i> | 27 | 2 | 1 | - | 30 | 1.16 |
| <i>L. sordellii</i> | - | - | 2 | 4 | 6 | 0.23 |
| <i>L. migonei</i> | 22 | 14 | - | 3 | 39 | 1.51 |
| <i>L. baculus</i> | 3 | 3 | 4 | 2 | 12 | 0.47 |
| <i>L. serrana</i> | 45 | 12 | 2 | 10 | 69 | 2.67 |
| <i>L. nevesi</i> | 195 | 85 | - | 2 | 282 | 10.93 |
| <i>L. saulensis</i> | - | - | - | 52 | 52 | 2.02 |
| <i>L. choti</i> | - | - | - | 1 | 1 | 0.04 |
| <i>L. begoniae</i> | - | - | - | 10 | 10 | 0.39 |
| <i>L. lutziana</i> | - | - | - | 1 | 1 | 0.04 |
| <i>L. punctigeniculata</i> | - | - | - | 1 | 1 | 0.04 |
| <i>L. dendrophila</i> | - | - | - | 1 | 1 | 0.04 |
| <i>L. shannoni</i> | - | - | 1 | 10 | 11 | 0.43 |
| <i>L. aragaoi</i> | - | - | - | 1 | 1 | 0.04 |
| <i>L. dasypodogeton</i> | - | - | 2 | - | 2 | 0.08 |
| <i>L. flaviscutellata</i> | - | - | 11 | 12 | 23 | 0.89 |
| <i>L. antunesi</i> | 16 | 17 | 2 | 3 | 38 | 1.47 |
| <i>L. whitmani</i> | 241 | 199 | - | 5 | 445 | 17.25 |
| <i>L. umbratilis</i> | 5 | 12 | 1 | 3 | 21 | 0.81 |
| <i>L. yuilli yuilli</i> | - | - | 2 | 5 | 7 | 0.27 |
| <i>L. richardwardi</i> | - | - | 12 | 26 | 38 | 1.47 |
| <i>L. auraensis</i> | 26 | 45 | 434 | 474 | 979 | 37.94 |
| <i>L. ubiquitalis</i> | - | - | 27 | 14 | 41 | 1.59 |
| <i>L. lainsoni</i> | 4 | 1 | 5 | 20 | 30 | 1.16 |
| <i>L. chagasi</i> | - | - | 1 | - | 1 | 0.04 |
| <i>L. geniculata</i> | 3 | 2 | - | - | 5 | 0.19 |
| <i>L. davisii</i> | 133 | 22 | 40 | 28 | 223 | 8.64 |
| <i>L. amazonensis</i> | - | - | 27 | 12 | 39 | 1.51 |
| <i>L. llanosmartinsi</i> | - | - | - | 2 | 2 | 0.08 |
| <i>L. hirsuta hirsuta</i> | 25 | - | 2 | 5 | 32 | 1.24 |
| <i>L. carrerai carrerai</i> | 34 | 50 | 8 | 37 | 129 | 5.00 |
| <i>L. micropyga</i> | - | - | 1 | 1 | 2 | 0.08 |
| <i>L. pilosa</i> | - | - | 1 | - | 1 | 0.04 |
| Total | 780 | 464 | 589 | 747 | 2 580 | 100.0 |
| | 1 244 | | 1 336 | | | |

cabo por el grupo de Lainson, en la región amazónica Ready y col.⁷ observaron alta antropofilia; infección natural por *L. (V.) guyanensis*; distribución espacial coincidente con los casos de LTA, y el hábito acrodendrófilo de la especie, la cual se alimenta de los perezosos *Choloepus didactylus*, reservorios primarios de *L. (V.) guyanensis*.

La actividad hematofágica de las hembras de *L. (N.) umbratilis* es crepuscular y nocturna. La especie puede ser encontrada en reposo sobre troncos de árboles de gran porte durante las primeras horas del día, momento en el cual podrá atacar al hombre al entrar éste en la floresta para cazar o trabajar. Se supone que en ese lapso puede tener lugar la transmisión de *L. (V.) guyanensis*.⁸

En el continente americano, la especie está presente en Venezuela, Surinam, Guayana Francesa, Guyana, Colombia, Perú y Bolivia.¹⁰ Feliciangeli y col.¹¹ registraron por primera vez la presencia de *L. (N.) umbratilis* en el estado de Bolívar, Venezuela, y la asociaron con la transmisión de *L. (V.) guyanensis*, como consecuencia de la expansión de este ciclo zoonótico, a partir de Brasil y de la Guayana Francesa. En Guyana, Rawlins y col.¹² describieron casos humanos de LTA causados por *L. (V.) guyanensis* y sugirieron a *L. (N.) umbratilis*, con alta prevalencia en la región, como principal vector del parásito. Es importante mencionar que todos los estudios llevados a cabo en la región amazónica registraron la asociación de *L. (N.) umbratilis* con *L. (V.) guyanensis* únicamente en localidades al norte del río Amazonas.^{5-7,9}

Durante el período 1998-1999, Azevedo y col.¹³ presentaron datos de observaciones realizadas en el municipio de Peixoto de Azevedo, norte del estado de Mato Grosso, Brasil central, área de transmisión de la LTA. Los autores aislaron y caracterizaron *L. (V.) braziliensis* en humanos y, en el estudio de la fauna de flebotomos, *L. (N.) umbratilis* fue la especie más abundante y considerada sumamente antropofílica, aun en áreas de vegetación preservada. La presencia de especímenes posados sobre los troncos de los árboles durante el amanecer –un aspecto característico de *L. (N.) umbratilis*, observado frecuentemente en la región amazónica por Lainson y col.⁸– no fue verificada en este

estudio. Los autores también registraron el hallazgo de *L. (N.) umbratilis* infectada por *L. (V.) braziliensis*, describiendo por primera vez la asociación de esa especie de flebotomo con otra especie de *Leishmania*, al sur del río Amazonas.

Lainson,¹⁴ considerando la información disponible en la literatura, cuestionó el hecho de que esa especie estuviera infectada por *L. (V.) guyanensis* solamente al norte del río Amazonas, sugiriendo la existencia del complejo *umbratilis*. Los hallazgos en el estado de Mato Grosso, recientemente publicados por Azevedo y col.,¹³ apoyan esa hipótesis.

Con el interés de profundizar los conocimientos sobre este flebotomo, se están realizando estudios multidisciplinarios, relacionados con aspectos morfológicos, morfométricos, biológicos y bioquímicos de diferentes poblaciones de *L. (N.) umbratilis*, en áreas de transmisión de LTA en Brasil y Venezuela.

Azevedo y col.¹⁵ analizaron 64 caracteres morfológicos cualitativos y cuantitativos de machos y hembras, presentes en cabeza, tórax y abdomen de poblaciones de Brasil (Serra do Navio, estado de Amapá; Manaus, estado de Amazonas; Monte Dourado, estado de Pará, e Peixoto de Azevedo, estado de Mato Grosso) y de Venezuela (Gran Sabana, estado de Bolívar). Solo los caracteres cuantitativos revelaron diferencias entre las poblaciones estudiadas. El análisis a través de la interpretación conjuntista mostró que 77% de los caracteres presentaron heterogeneidad, separando las poblaciones en dos conjuntos: el de Venezuela y el de las poblaciones brasileñas. En el análisis fenético realizado a partir de la construcción de una matriz binaria con los caracteres cuantitativos de machos y hembras, el dendrograma obtenido reveló la formación de dos *clusters*: en el primero, entre las poblaciones brasileñas y venezolanas el valor de similitud indicó 0.08; en el segundo, entre las poblaciones de los estados brasileños el valor de similitud varió entre 0.63 y 0.77.

Aunque existen evidencias (infección natural por *Leishmania* spp., comportamiento en el hábitat natural y morfometría) que muestran heterogeneidad entre las poblaciones de las regiones norte y central de Brasil, y entre el conjunto de las brasileñas y la población venezolana, sería inconveniente asumir el “complejo” *umbratilis*.

El Programa Nacional de Leishmaniosis, de la Secretaría de Vigilancia en Salud/Fundação Nacional de Saúde,¹⁶ de Brasil, al asociar la alta densidad de casos humanos de LTA con variables socioambientales, describió circuitos de producción de la enfer-

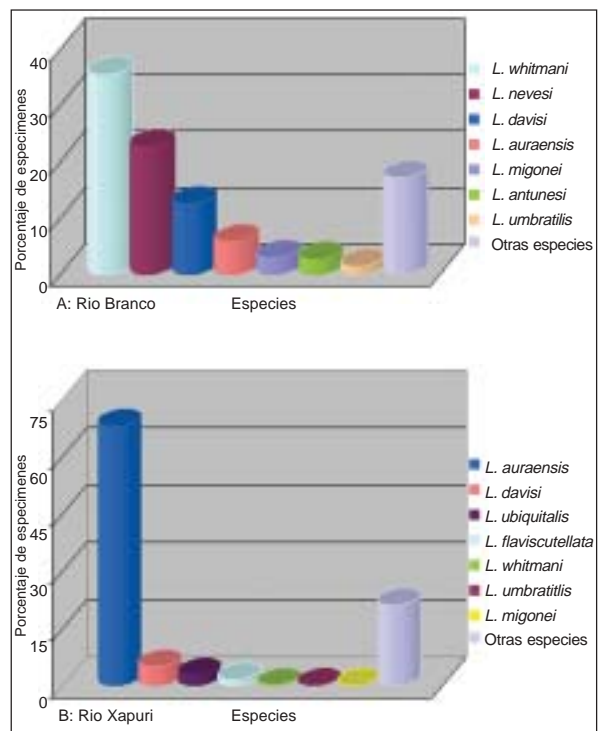


Figura 1. Las especies de flebotominos con mayor representatividad en el estado de Acre, Brasil. A. Municipio de Rio Branco; B: Municipio de Xapuri.

medad que consideran a *L. (N.) umbratilis* como vector potencial en la región norte. Un circuito con características rurales y ocupacionales, descrito en el estado de Acre (AC), merece especial atención, como consecuencia del registro significativo de la forma clínica mucosa, que presenta un 12% de prevalencia. Según datos de la Vigilancia Epidemiológica (AC) el perfil epidemiológico de la enfermedad en ese estado refleja, principalmente, pacientes de sexo masculino (72%) y niños mayores de 10 años (89%) como los más afectados. Se destacan los municipios de Rio Branco y Xapuri con altos registros de notificación de casos humanos de LTA, en los dos últimos años. Desde 2001 se están llevando a cabo estudios a fin de conocer los vectores y ciclos de transmisión en esos municipios, aunque algunas especies de flebotomos potenciales transmisores en otras áreas de Brasil hayan sido registradas en el estado. Según Azevedo y col.¹⁷ hasta el momento fueron identificadas 36 especies de flebotomos, con predominio de los subgéneros *Nyssomyia* y *Psychodopygus* (tabla 1). Entre las especies presentes en los dos municipios merecen especial atención, por su importancia epidemiológica, *L. (N.) whitmani* –la de mayor representatividad–, *L. migonei* y *L. (N.) umbratilis*; en Rio Branco (figura 1A), y *L. (N.) flaviscutellata*, *L. (N.) ubiqualis*, *L. (N.) whitmani*, *L. (N.) umbratilis* y *L. migonei*, en Xapuri (figura 1B). Recientemente, Tojal y col.¹⁸ aislaron y caracterizaron las

leishmanias dermatópicas circulantes entre los pacientes de Rio Branco: *L. (V.) braziliensis*, *L. (V.) guyanensis* y *L. (V.) lainsoni*. Estos datos manifiestan la existencia de un ciclo de transmisión que involucra *L. (V.) guyanensis* y *L. (N.) umbratilis*, en Rio Branco, al sur del río Amazonas. Jennings y col.¹⁹ informaron el aislamiento de *L. (V.) guyanensis* a partir de pacientes provenientes de Santarém, estado de Pará, al sur del río Amazonas.

Los estudios continúan a fin de ampliar los conocimientos sobre *L. (N.) umbratilis* y de comprender su real participación en la epidemiología de la LTA en la región amazónica.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2005

Los autores no manifiestan «conflictos de interés».



Más información en www.siicsalud.com
bibliografía completa, palabras clave en castellano, *keywords* (inglés),
especialidades médicas relacionadas con el artículo y otros trabajos del autor.

Características genéticas, biológicas e bioquímicas de cepas do *Trypanosoma cruzi* *Genetic, biological and biochemical characteristics of Trypanosoma cruzi strains*

Universidade Estadual de Maringá, Paraná, Brasil



Artículo breve escrito por el autor para la edición en papel. El artículo amplio se publica en SIIC En Internet: www.siicsalud.com/dato/dat043/05608020.htm



Mônica Lúcia Gomes, Columnista Experta de SIIC
Profa. Adjunto Nivel D, Departamento de Análises Clínicas,
Universidade Estadual de Maringá, Paraná, Brasil

Página de la autora: www.siicsalud.com/dato/dat043/05608020a.htm

Abstract

Trypanosoma cruzi strains isolated from humans, reservoirs and triatomines from Northwest of Paraná State, Brazil, were genetically analyzed by RAPD (randomly amplified polymorphic DNA) and SSR-PCR (simple sequence repeat-anchored polymerase chain reaction amplification) techniques. 32 strains isolated from humans were analyzed and two distinct genetic groups were observed. A large, genetically well-correlated group that contained the majority of the strains and a divergent group that included the PR-150 strain. This group displayed a different biological and biochemical behavior from the other group. As in the first study only strains isolated from humans were analyzed. It was decided to study the sequence, *T. cruzi* strains autochthonous of Paraná State isolated from humans (4), from sylvatic reservoirs (4) and triatomines (4). These strains were separated in two distinct genetic groups, one containing the strains isolated from humans that grouped with *T. cruzi* II reference stock and the other group containing the strains isolated from reservoirs and triatomines, which grouped with *T. cruzi* I reference stock. At present, several studies are being carried out in our laboratory to verify if this genetic diversity has some correlation with *in vitro* and *in vivo* biological characteristics of these strains, in the attempt of inferring the meaning of this correlation in the diagnosis, etiologic treatment and clinical variability of Chagas' disease.

Resumen

Cepas de *Trypanosoma cruzi* aisladas de humanos, de reservorios e triatómíneos en el noroeste de Paraná, Brasil fueron analizadas genéticamente utilizando las técnicas del RAPD (DNA polimórfico amplificado aleatoriamente) e SSR-PCR (reacción en cadena de la polimerasa ancorada en secuencias repetitivas pequeñas). Cuando 32 cepas aisladas de humanos fueron analizadas entre sí, dos grupos genéticos distintos fueron observados. Un grupo genéticamente bien correlacionado que contenía la mayoría de las cepas e un grupo divergente que incluyó a la cepa PR-150. Este grupo presentó comportamiento bioquímico e biológico diferente del otro grupo. Como en el primer estudio solamente cepas aisladas de humanos fueron analizadas, en la secuencia fueron estudiadas cepas de *T. cruzi* autóctonas del estado de Paraná aisladas tanto de humanos (4), como de reservorios silvestres (4) e de triatómíneos (4). Estas cepas fueron separadas en dos grupos distintos, un contenido a las cepas aisladas de humanos que agruparon con cepa referencia *T. cruzi* II e el otro contenido a las cepas aisladas de triatómíneos e reservorios que agruparon con cepa referencia *T. cruzi* I. Actualmente, en nuestro laboratorio estudios se han dirigido a verificar si esta diversidad genética tiene alguna correlación con características biológicas *in vitro* e *in vivo* de estas cepas, en la tentativa de inferir el significado de esta correlación en el diagnóstico, el tratamiento etiológico e en la variabilidad clínica de la enfermedad de Chagas.

El curso de la infección por *Trypanosoma cruzi* varía ampliamente en áreas endémicas.¹ Las razones para esta variabilidad no son aún hoy conocidas, pero hay evidencias de que factores del parásito e del hospedero e la interacción entre ellos influyen a la evolución de

la enfermedad de Chagas. Muchos estudios se han dirigido a la tentativa de buscar correlaciones entre las características biológicas, bioquímicas e moleculares de poblaciones parásitas e las variaciones clínicas de la enfermedad de Chagas.

Tibayrenc et al² propuseram o modelo de propagação clonal do *T. cruzi* que prediz uma evolução paralela entre diferenças biológicas e divergência genética entre clones naturais desse parasita. Vários estudos mostraram uma forte ligação estatística entre diferenças genéticas e biológicas quando analisaram três ou quatro genótipos clonais do parasita.³⁻⁷

Em nosso laboratório, trinta e duas cepas de *Trypanosoma cruzi* isoladas de pacientes chagásicos crônicos originados de diferentes áreas endêmicas do Brasil e residentes no noroeste do Estado do Paraná, foram analisadas com base nas características moleculares, bioquímicas e biológicas. A análise molecular foi feita utilizando a média aritmética não ponderada (UPGMA) para construir uma árvore fenética a partir dos dados obtidos do RAPD (DNA polimórfico amplificado aleatoriamente) com três iniciadores (L15996 5'CTCCACCATTAGCACCCAAAGC3'; M13-40 5'GTTTTCCAGTCACGAC3'; lgt11 5'GACTCCTGGAGCCCG3') e do SSR-PCR (reação em cadeia da polimerase ancorada em seqüências repetitivas pequenas) com o iniciador (CA)₈RY, como descrito por Gomes et al.⁸ Esta análise mostrou a presença de um grande grupo bem correlacionado contendo 97.6% das cepas analisadas para o RAPD e 93.3% para o SSR-PCR e um grupo divergente contendo uma única cepa (PR-150) para o RAPD e duas cepas para o SSR-PCR, sendo uma delas a PR-150.

O comportamento bioquímico do agrupamento genético representado pela cepa PR-150 foi diferente do grupo genético que contém as demais cepas. Esta análise foi realizada para 11 cepas de *T. cruzi*. Estas foram crescidas em meio Liver Infusion Tryptose (LIT)⁹ e as células foram solubilizadas em tampão Tris salina 10 mM, pH 7.4, contendo 2% Triton X-114. Material insolúvel foi removido e as fases aquosa e detergente foram separadas em sucrose 6% e analisadas em gel de SDS-PAGE corado com reagente Schiff.^{10,11} Dez cepas pertencentes ao grupo genético que continha a maioria das cepas expressaram glicocjugados com peso molecular de 36 kilodaltons (kDa), 44 kDa e 53 kDa na fase aquosa e 29 kDa, 32 kDa, 44 kDa e 66 kDa na fase detergente. No grupo genético contendo a PR-150 os glicocjugados de 44 kDa e 29 kDa estavam ausentes na fase aquosa e detergente, respectivamente. Por outro lado, bandas de 36 kDa, 39 kDa e 44 kDa estavam presentes na fase detergente desta cepa.

Giovanni-de-Simone et al¹² sugerem que preparações em Triton X-114 contém um polipeptídeo anfifílico o qual é específico para as cepas CL e Colombiana de *T. cruzi* quando comparadas com o clone Dm 28c. Glicoproteínas sobre a membrana do parasita são os mais prováveis alvos para uma resposta imune efetiva. Variações na composição antigênica sobre a superfície do *T. cruzi* podem ter um papel importante na imunidade. Antígenos sobre a superfície do parasita podem servir como alvo para anticorpos tripanolíticos. O comportamento bioquímico diferente da cepa PR-150 pode estar relacionado ao fato do soro da paciente da qual essa cepa foi isolada apresentar 0% de atividade lítica (lise mediada pelo complemento, LMCo negativa) antes do tratamento. Antígenos cepa específicos podem ser relevantes para a identificação de isolados de *T. cruzi*, um fato que pode ter importância clínica, epidemiológica e de diagnóstico. Trabalhos recentes reportaram que glicocjugados como o lipofosfoglicano (LPG) e proteínas de superfície gp63 estão associados com a metaciclôgenese e virulência em *Leishmania*^{13,14} e também com a virulência de *Entamoeba* spp.¹⁵

Os dois agrupamentos genéticos observados para cepas isoladas de pacientes chagásicos crônicos também foram diferentes quanto à suscetibilidade ao benznidazol em camundongo. Para os outros parâmetros biológicos *in vitro* e *in vivo* investigados (taxas de crescimento e de metaciclôgenese nos meios LIT e M16,¹⁶ infectividade das formas de cultura para camundongos, curvas de

parasitemia e taxa de mortalidade) o comportamento biológico do agrupamento genético representado pela cepa PR-150 não foi totalmente distinto, mas apresentou-se peculiar.

A taxa de crescimento do grupo genético representado pela PR-150 foi maior no meio M16 do que no meio LIT quando avaliada nos dias 2, 4, 6 e 8 de cultivo. A taxa de metaciclôgenese em M16 para este grupo foi de 68.6%. Para o outro grupo genético as 19 cepas analisadas mostraram uma alta heterogeneidade (variação de 2 a 74%) na taxa de metaciclôgenese em meio M16 com acentuada tendência a produzir baixas taxas de transformação epimastigota-tripomastigota. O crescimento em meio LIT, em geral, foi maior do que no meio M16, sendo exponencial até o 6º dia e atingindo uma fase estacionária no 8º dia de cultivo.

Para o grupo genético contendo a maioria das cepas as formas tripomastigotas de oitavo dia de cultivo foram infectantes para camundongos C3H/He quando 0.3 ml de cultura contendo 1 a 74% de tripomastigotas, dependendo da cepa, foi inoculado. A parasitemia patente foi determinada pelo exame de sangue a fresco ou a subpatente pela hemocultura. Para o grupo genético representado pela cepa PR-150 a infectividade foi detectada somente após o 40º dia de cultivo, mostrando um escasso número de parasitas. Para este grupo a microscopia ótica mostrou que as formas de cultura eram aglutinadas, arredondadas e com curto flagelo. Após sucessivos cultivos em meio LIT, epimastigotas mais largas do que longas com curto flagelo prevaleceram. Esta característica não foi observada para as cepas pertencentes ao outro grupo genético.

A curva de parasitemia e a mortalidade não diferiram entre os dois grupos genéticos. Para 26 cepas de *T. cruzi*, grupos de cinco camundongos C₃H/He foram inoculados por via intraperitoneal com 5 x 10³ tripomastigotas sanguíneos de cada cepa. A parasitemia foi determinada pelo exame de sangue a fresco e o número de parasitas foi registrado de acordo com Brener,¹⁷ iniciando-se no 4º dia de infecção. As curvas foram determinadas usando a média de parasitemia de cinco camundongos. A maioria das cepas mostrou baixa ou média parasitemia, sendo que o pico variou de 6 x 10³ a 1,4 x 10⁶ e ocorreu entre o 13º e 32º dia após infecção. A taxa de mortalidade foi registrada por um período de até 120 dias após inoculação e expressada como porcentagem acumulada. Das 26 cepas estudadas a mortalidade foi nula em 23 cepas, foi de 20% após 15 dias para uma cepa e de 12.5 e 25% após 100 dias de infecção para outras duas cepas.

A suscetibilidade ao benznidazol foi avaliada para 13 cepas e mostrou-se totalmente diferente entre os dois grupos genéticos. Grupos de 20 camundongos Swiss foram inoculados com 1 x 10³ ou 1 x 10⁴ tripomastigotas sanguíneos dependendo do pico de parasitemia da cepa. Para cepas com parasitemia subpatente os camundongos foram inoculados com 1.9 x 10⁷ tripomastigotas de cultura obtidos do meio M16. Dez animais foram tratados pela via oral com benznidazol (Rochagan-Roche), na dose de 100 mg/kg de peso corporal, por 20 dias consecutivos, começando tão logo a infecção foi detectada pelo exame de sangue a fresco ou pela hemocultura. Este período variou de 10 a 25 dias após a inoculação. Para determinar a taxa de cura a hemocultura foi realizada 30 dias e a imunofluorescência indireta (IFI) seis meses após o término do tratamento como descrito por Filardi & Brener.¹⁸ Os camundongos foram considerados curados quando os testes de hemocultura e IFI foram negativos. Os camundongos que apresentaram títulos de IFI ≥ 20 foram considerados como falha terapêutica. Para cada cepa dez animais foram usados como controle não tratado. Durante os experimentos de suscetibilidade a parasitemia foi monitorada após tratamento pelo exame de sangue a fresco durante 30 dias, três vezes por semana. A mortalidade não foi observada no período de avaliação (seis meses). Para as cepas pertencentes ao grupo genético contendo a maioria das cepas a suscetibilidade ao benznidazol variou de 15 a 100%, sendo que para seis cepas a suscetibilidade ficou entre 60 e 100% e para as outras seis entre 15 e 50%. Por outro lado, o grupo genético representado pela cepa PR-150 foi totalmente resistente ao benznidazol (0% de cura). Isto pode estar relacionado à constituição glicoprotéica dessa população parasita, uma vez que esta cepa apresenta comportamento bioquímico peculiar.

No grupo genético que contém a maioria das cepas foi observada uma variabilidade das características genéticas e biológicas. Isto pode ser explicado pelo fato de termos trabalhado com cepas geneticamente heterogêneas^{19,20} e não com populações clonadas

Recepción del artículo: 4/1/2004 - Aprobación: 11/1/2005

Participaram na investigação: Leila Zaloum, Andréa Tiek Kinoshita, Marta Bértoli, Miriam Hitome Andó, Farmacêuticas-Bioquímicas, Acadêmicas de Pós-graduação em Análises Clínicas; Max Jean de Ornelas Toledo, Doutor em Parasitologia, Prof. Adjunto Nível B, Departamento de Análises Clínicas; Celso Vataru Nakamura, Pós-doutor em Microbiologia, Prof. Associado Nível B, Departamento de Análises Clínicas; Silvana Marques de Araújo, Doutor em Ciências, Profa. Associado Nível A, Departamento de Análises Clínicas, Universidade Estadual de Maringá, Maringá, Paraná, Brasil.

Enviar correspondência a: Mônica Lúcia Gomes. Avenida Colombo 5790 - Zona Sete - Maringá / Paraná, Brasil, CEP: 87020-900

do *T. cruzi*. Estudos realizados por Revollo et al⁴ e Toledo et al⁶ com clones do parasita e explorando sistematicamente os parâmetros biológicos mostrou um grande desvio padrão para características biológicas em um grupo genético bem definido. Esses autores verificaram que apesar da variabilidade intragrupo, uma correlação significativa, mas não absoluta, existe entre os parâmetros biológicos e genéticos.

Em nosso laboratório observamos que um grupo geneticamente definido apresentou comportamento bioquímico e biológico peculiar. Estes resultados estão em concordância com os obtidos por diferentes estudos que reportaram comportamento biológico distinto para estoques clonados do *T. cruzi* que são geneticamente distantes.^{3,4,6,7} No entanto, este grupo é representado por uma única cepa. Uma possível explicação é que esta cepa não pertencesse à espécie *T. cruzi*. No entanto, a cepa PR-150 foi isolada de uma paciente assintomática de Januária, MG. Esta cepa foi também infectante para células "Vero". Na análise molecular usando amostras de *Trypanosoma rangeli*, *Leishmania* e de outras cepas de *T. cruzi* a PR-150 agrupou com a espécie *T. cruzi*.

Outra explicação é que os resultados poderiam estar relacionados ao fato de que apenas cepas isoladas de humanos foram analisadas ou está relacionado à qualidade das ferramentas utilizadas. Gomes et al⁸ mostraram que uma cepa particular pode agrupar-se em diferente grupo dependendo da técnica empregada (RAPD ou SSR-PCR).

Frente a esses resultados nossa próxima etapa foi caracterizar geneticamente cepas de *T. cruzi* autóctones do Estado do Paraná isoladas de pacientes chagásicos crônicos (4), triatomíneos (4) e reservatórios silvestres (4) e verificar qual a relação existente entre essas cepas e os grupos genéticos *T. cruzi* I e II. Dois estoques referências pertencentes a estes dois grupos genéticos (Sylvio e Esmeraldo), juntamente com as cepas isoladas destes diferentes hospedeiros foram analisadas pelo RAPD e SSR-PCR, segundo Gomes et al.⁸ A árvore fenética mostrou a existência de dois grupos genéticos distintos: um contendo as cepas isoladas de pacientes chagásicos que agrupou com a cepa Esmeraldo (*T. cruzi* II) e o outro com as cepas isoladas de triatomíneos e reservatórios silvestres que agrupou com o clone Sylvio (*T. cruzi* I). Pela primeira vez a existência de dois grupos filogenéticos do *T. cruzi* no Estado do Paraná, Sul do Brasil está sendo descrito, enfatizando a existência de *T. cruzi* II neste estado, uma vez que o *T. cruzi* I já foi anteriormente observado por Soccol et al.²¹

O comportamento bioquímico e biológico peculiar da cepa PR-150 levou-nos a compará-la com as 12 cepas de *T. cruzi* isoladas de diferentes hospedeiros do estado do Paraná. Nós observamos que a PR-150 agrupou com outras cepas isoladas de humanos juntamente com a cepa Esmeraldo (*T. cruzi* II), apesar de ter exibido maior distância genética em relação às demais cepas. Este fato confirma os dados já obtidos para essa cepa e abre a perspectiva de verificar uma possível correlação entre as características genéticas, biológicas e bioquímicas das cepas isoladas do estado do Paraná. Uma hipótese corrente sugere que a heterogeneidade e multiclonalidade de uma cepa determinam tropismo tissular diferente e consequentemente variações na apresentação clínica da doença.²² Uma correlação entre diversidade genética do *T. cruzi* e sua patogenicidade foi recentemente proposta como modelo histotrófico clonal que está baseado nos dois fatores acima mencionados.²³⁻²⁵

A existência desses dois grupos genéticos e da propagação clonal predominante do *T. cruzi*²⁶ conduziu-nos a verificar qual a correlação existente entre as características biológicas *in vitro* e *in vivo*

a distância genética para essas cepas circulando no estado do Paraná. Para o estudo *in vitro* foram analisados 12 parâmetros relacionados à cinética de crescimento e metaciclogênese utilizando os meios LIT e M16 e avaliados nos tempos de 0, 12, 24, 36, 48 e depois de 48 em 48 horas perfazendo um total de 288 horas. As contagens foram realizadas em câmara de Neubauer para determinar o número total de parasitos e em esfregaço confeccionado com alíquota de 50 µl de cultura para verificar o percentual de formas tripomastigotas e formas de transição epimastigota-tripomastigota. A análise dos resultados realizada pelo programa SAS (Statistical Analysis System) – versão 8.02 pelo teste de MANOVA/Duncan e Wilks' Lambda, Kruskal-Wallis e Kolmogorov-Smirnov, ao nível de 5% de significância, mostrou que dois (16.7%) destes parâmetros, número máximo e porcentagem de tripomastigotas em cultura em meio LIT, mostraram diferenças significativas entre cepas pertencentes aos grupos *T. cruzi* I e II. Para cada uma das 12 cepas de *T. cruzi* estudadas, os parâmetros *in vivo* (infectividade, curva de parasitemia, período pré-patente, período de patência, dia do pico de parasitemia, parasitemia máxima e mortalidade) foram analisados em grupos de seis camundongos BALB/c machos de 21 dias de idade inoculados com 5 000 tripomastigotas sanguíneas via intraperitoneal. Destes sete parâmetros, seis (85.7%) também mostraram diferenças significativas entre esses dois grupos genéticos como demonstrado pelo teste do Qui-quadrado (nível de significância de 5%).

Os dados relatados nesse trabalho estão em concordância com outros autores que baseados na estrutura clonal do *T. cruzi*² mostraram que as diferenças genéticas têm grande impacto sobre o comportamento biológico do parasita, incluindo propriedades médicas relevantes, tais como, virulência, patogenicidade e resistência a drogas anti-*T. cruzi*.^{4,7}

Estes estudos abrem perspectivas para melhor investigar o impacto desses dois grupos genéticos na evolução clínica da doença de Chagas, melhorando a abordagem/manejo de pacientes chagásicos. Marcadores genéticos de cepas resistentes ao benznidazol poderiam também ser identificados, desde que uma única droga está disponível para o tratamento etiológico dos pacientes chagásicos. Poderia ainda auxiliar estudos para o encontro de uma droga alternativa que vier a ser descoberta. Desta forma, a procura destas informações está de acordo com a premissa de que grupos que trabalham com pesquisa básica e atendem pacientes chagásicos tem o dever moral e ético de reverter esses conhecimentos em benefícios destes pacientes.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2005

Los autores no manifiestan «conflictos de interés».



Más información en www.siicsalud.com
bibliografía completa, palabras clave en castellano, keywords (inglés), especialidades médicas relacionadas con el artículo y otros trabajos del autor.

Eficacia de un programa de entrenamiento para padres latinoamericanos para la educación y formación de sus hijos

Efficacy of training program on education and upbringing for Latin-American parents

(especial para SIIC © Derechos reservados)

«El estudio de la relación recíproca padres-niños puede identificar factores relevantes para la formación de los niños y puede ofrecer asesoramiento y entrenamiento a los padres de familia como una alternativa preventiva para evitar la negligencia y el abuso hacia los niños.»



Entrevista exclusiva a

Pedro Solís-Cámara Reséndiz

Investigador Titular, Responsable de Ciencias de la Conducta

Institución: Centro de Investigación Biomédica de Occidente, Instituto Mexicano del Seguro Social, Jalisco, México

Página del autor: www.siiisalud.com/dato/dat045/05o18000a.htm

Introducción

Durante los últimos 15 años hemos realizado varios proyectos con el objetivo general de mejorar el conocimiento sobre las actitudes, creencias y comportamientos de los padres, latinoamericanos en general y mexicanos en particular. He confiado en que al estudiar la relación recíproca padres-niños se puedan identificar factores relevantes para la formación de los niños y se pueda ofrecer asesoramiento y entrenamiento a los padres de familia como una alternativa preventiva para evitar la negligencia y el abuso hacia los niños. Gracias al apoyo recibido se han descrito las actitudes y los comportamientos de padres de varias naciones latinoamericanas, como Guatemala, Bolivia, Puerto Rico y, por supuesto, México.

Una de mis principales preocupaciones ha sido la generalización que se realiza para explicar las actitudes, creencias y comportamientos de los padres latinoamericanos, particularmente mexicanos, a partir de los estudios de padres de origen latino que viven en los EE.UU. En parte por esta preocupación se realizaron estudios comparativos y de intervención con padres de EE.UU. y de México. Gracias también al apoyo nacional y extranjero, se han validado instrumentos de paternidad con más de tres mil familias. En cuanto al estudio de las actitudes, nuestros resultados muestran su utilidad al publicar el primer índice psicométrico para el diagnóstico de abuso hacia los niños en México; el instrumento fue desarrollado gracias al esfuerzo de muchos brillantes colegas y estudiantes universitarios, y se aplica en países como Colombia, Bolivia y EE.UU., además de México.

Por otra parte, se logró la implementación de programas para padres, desarrollados y mejorados gracias a la investigación propia y de otros reconocidos investigadores internacionales. Los productos que se han desarrollado se aplican en EE.UU. y México y hay interés en su aplicación en España. Al avanzar en esta dirección, he insistido en la creación de programas para padres sumamente estructurados y con apego a métodos estrictos, tratando de evitar la superficialidad con la cual se aborda esta área de estudio, en algunas ocasiones. Pero, al mismo tiempo, se desarrollaron programas para padres que conservan la sensibilidad de reconocer que cada familia es única; y que nos queda claro que no podemos indicar con certeza ciega "lo que todos los padres deben hacer para ser buenos padres". Lo que sí podemos hacer por ellos es ayudarles a vivir el proceso de crianza con las estrategias y habilidades que les ayuden a prevenir relaciones disfuncionales con sus niños y que les permitan ajustarlas a sus propios valores y metas.

¿En qué consistió el estudio llevado a cabo?

Se trata de un estudio de entrenamiento para padres, con diseño experimental y rigurosos controles. El objetivo principal fue optimizar las relaciones entre padres y sus niños de hasta 5 años de edad, y así prevenir que los problemas de comporta-



miento tempranos se conviertan en mayores problemas. El trabajo tomó en cuenta los señalamientos de diversos estudiosos para asegurar un impacto positivo en las familias; entre los que sobresale la importancia de entrenar a un número reducido de diadas padres-hijos por taller, para facilitar la cuidadosa atención y seguimiento a cada familia, y la utilización de materiales para padres evaluados con anterioridad.

¿Cuáles fueron los instrumentos empleados en el estudio?

Hoy en día se reconoce que los fenómenos humanos son multifactoriales, razón por la cual la instrumentación elegida para este estudio fue multidimensional; además, los instrumentos fueron elegidos por ser ampliamente reconocidos en la literatura especializada.

Con ellos se evaluó a los padres en sus expectativas sobre el desarrollo de sus niños, sus prácticas disciplinarias y de crianza, su irritabilidad-agresión, y su estrés en la crianza; a los niños, en: adaptación psicossocial, su estrés, sus problemas de comportamiento y la intensidad de éstos, el comportamiento problema y el prosocial; también se evaluó el estrés de interacción padres-hijos, se realizaron observaciones de las interacciones (grabadas en video) y se valoró el funcionamiento global de la familia.

¿Cuáles son los principales resultados obtenidos?

La importancia de los resultados se centra en el cambio de los comportamientos de los padres y de los niños, paralelamente a los cambios positivos en los autoinformes. Existen algunos estudios que indican cambios en los autoinformes de los padres, pero es difícil encontrar estudios que al mismo tiempo demuestren el cambio de comportamientos observables. Además, en este estudio los cambios positivos en las actitudes, los comportamientos y las interacciones se conservaron seis meses después de haber terminado los entrenamientos.

¿De qué manera los padres modificaron su conducta con respecto a sus hijos y cómo influyeron esas modificaciones en el comportamiento de los niños a futuro?

Los padres aprendieron a establecer expectativas justas de acuerdo con el desarrollo actual de sus niños, con lo cual sus comportamientos (prácticas de crianza adecuadas) para favorecer el desarrollo psicossocial se incrementaron, al tiempo que establecieron límites más claros y precisos que fueron dirigidos a conductas específicas, no a interpretaciones de las conductas de sus niños. En otras palabras, los padres sustituyeron las críticas, golpes y gritos por comportamientos físicos y verbales positivos. Según nos informaron los padres en los talleres, primero sus niños experimentan con sorpresa esta nueva forma de interacción con sus padres. Y, más adelante, debido al aprendizaje por observación, los niños también mostraron más comportamientos

físicos y verbales positivos, tales como los halagos y los abrazos.

¿Cómo experimentaron los padres del grupo de entrenamiento los cambios positivos ocurridos en ellos y de qué manera lo expresaron en la relación con sus hijos?

Antes de los entrenamientos, los padres caracterizaban su relación con sus niños con comentarios como: el niño es desobediente, nunca me hace caso, le regaño, le pego con la mano, le grito. Después del entrenamiento, los comentarios muestran los cambios positivos que ellos experimentaron: pienso antes de hablarle, no le grito más, tengo paciencia, me acerco a ella, cambié primero mi conducta con él, aprendí a hacer un alto, aprendí a reconocer lo que era justo a su edad, me relacioné de mejor manera.

¿En qué medida es aplicable este estudio y qué familias serían las beneficiadas con el entrenamiento estandarizado?

Por una parte, los materiales desarrollados en varios estudios y en este último están siendo aplicados a familias con niños pequeños que provienen de diferentes estratos socioeconómicos en varias ciudades de México. Por otro lado, las evidencias señalan que la negligencia y el maltrato hacia los niños reflejan reacciones emocionales que no están bajo el control de los padres. El programa les enseña a aceptar esas emociones, no a negarlas por ser inadecuadas, sino a ponerlas bajo control por medio de las estrategias cognitivas que se adaptan a las personalidades de cada madre o padre, y de cada niño o niña. Por lo tanto, adaptar este concepto a otros talleres o cursos para aplicarlo con familias bajo diversas circunstancias es una alternativa viable.

¿Cómo influyó el estrés de los padres en la crianza de los niños?

El estrés que estudiamos lo llamamos focal porque es el estrés específico de la crianza. En contraste, a la irritabilidad-agresión la llamamos no focal porque no está dirigido a sujeto o evento específico; ambos fenómenos están relacionados de tal modo que evaluar sólo uno de ellos no parece tan productivo. Así, encontramos que entre todos los padres, los que tenían estrés de crianza e irritabilidad-agresión altos, tenían expectativas muy escasas hacia sus hijos, prácticas disciplinarias severas, la percepción de sus niños como muy difíciles de manejar (estrés del niño), y las interacciones más inadecuadas. Los grupos con calificaciones altas en uno solo de estos factores, mostraron actitudes y comportamientos intermedios. En contraste, los padres con bajas calificaciones en ambos factores calificaron mejor en los autoinformes, y en las observaciones in vivo tuvieron menos com-

portamientos físicos y verbales negativos, y sus niños tuvieron más comportamientos positivos que los otros niños.

En su opinión, ¿cuáles son las ventajas y las desventajas de los programas de entrenamiento estandarizados?

En primer lugar, el entrenamiento estandarizado marca una diferencia con otros entrenamientos que toman en cuenta importantes factores sociales y emocionales de los padres, pero que no incluyen en cada sesión metas, objetivos, ejercicios para el control de las emociones con estrategias cognitivo-conductuales, prácticas frente a otros padres y actividades a realizar en el hogar con la niña o el niño. En otras palabras, frecuentemente se olvida de que no sólo se trata de que los padres "digan" que ahora sus actitudes son más positivas y que se sienten bien en las sesiones, sino que adquieran estrategias cognitivas y habilidades específicas para la crianza. El entrenamiento estandarizado toma todos los factores en cuenta y cuenta también con un protocolo para asegurar que todos los temas y actividades sean cumplidos por todos los padres. En contraste con estas ventajas, el entrenamiento estandarizado requiere personal que a su vez haya sido entrenado en lo que va a enseñar, lo cual puede dificultar su implementación.

Si lo desea, puede agregar una opinión final sobre el tema

Para finalizar, me gustaría llamar la atención de los lectores sobre dos temas. El primero se refiere a la importancia que representa la prevención de problemas en la familia y, por ende, en la sociedad; se requiere mucho más trabajo de intervención sobre las interacciones tempranas entre los niños y sus padres. Una manera de lograrlo es con entrenamientos formales que les faciliten a las familias los medios para lograr el cambio. El otro tema relacionado es referente a que, al parecer, no se le ha dado mucha importancia al entrenamiento de personas que a su vez están en contacto con padres de niños pequeños. Es importante reconocer que en la actualidad las interacciones adultos-niños son más ricas y complejas que hace una década. Por esto mis colegas y yo hemos dedicado una parte sustancial de nuestro tiempo a certificar el entrenamiento de médicos, psicólogos y educadores para que puedan ofrecer entrenamientos estandarizados a padres de niños pequeños.



Información adicional en www.siicsalud.com/dato/dat045/05o18000.htm

Detectan alto porcentaje de automedicación en una población universitaria

High rate of self-medication in a university population

(especial para SIIC © Derechos reservados)

«La acción farmacológica y los efectos colaterales no suelen estar descritos en los prospectos en forma detallada ni clara y los resultados benéficos suelen extrapolarse y, más aun, exagerarse las cualidades positivas de los fármacos.»

Entrevista exclusiva a

José Alberto Cesolari

Profesor Asociado, Cátedra de Histología y Embriología de la Facultad de Ciencias Médicas
Universidad Nacional de Rosario; Profesor a cargo, Cátedra de Biología Celular, Histología, Embriología y Genética, Instituto Universitario Italiano de Rosario, Rosario, Argentina

Página del autor: www.siicsalud.com/dato/dat045/05o11005a.htm

¿Por qué se afirma que los prospectos estimulan la automedicación?

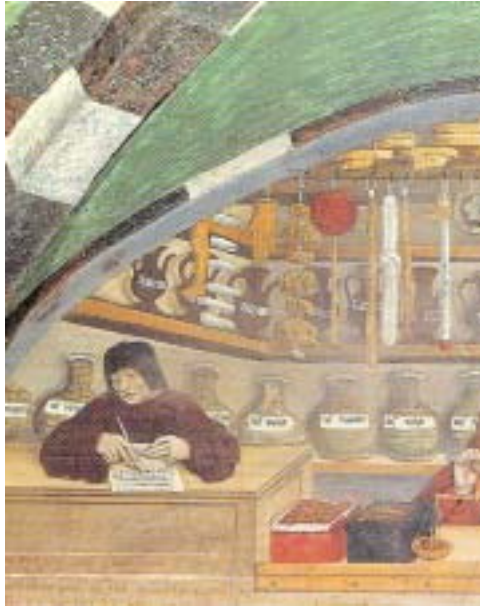
La automedicación es una práctica social que se basa principalmente en lo comunicacional. Desde esta perspectiva podemos considerar el prospecto como un texto orientador y no necesariamente exacto ni científico, y esto lo demuestra que iguales drogas, en distintos países, presentan diferente información para el paciente.

La acción farmacológica y los efectos colaterales no suelen estar descritos en forma detallada ni clara y los resultados benéficos suelen extrapolarse y, más aun, exagerarse las cualidades positivas de los fármacos. Mientras que se minimiza la importancia de los efectos indeseables.



¿Cuál es la explicación del alto porcentaje de automedicación hallado en una población universitaria relacionada con las ciencias de la salud?

El estudio, que se realizó sobre los patrones de autome-dicación en la población universitaria de Rosario, describe y caracteriza el proceso de automedicación, pero no pretende explicarlo en esta instancia de la investigación. Sí podemos responder por las motivaciones de la autome-dicación, las representaciones sociales en las que se basa y su lugar en la práctica médica partiendo de que la automedicación es un proceso psicosociocultural de carácter estructural, generado por esta población, como estrategia de enfrentamiento con la enfermedad u otros problemas y que responde indudablemente a las condiciones de vida y al desarrollo de la medicina halopática y el mercado farmacéutico, así como a la facilidad para obtener información sobre fármacos y medicamentos (muestras médicas).



¿Por qué considera que no se tiene en cuenta el diagnóstico previo como forma de solución al dolor?

Esta pregunta incluye varios elementos; como dijimos anteriormente, las prácticas de automedicación responden a las condiciones de vida y además son personas con fácil acceso al conocimiento médico y a los medicamentos (muestras médicas). Supone un ahorro de tiempo resolver la situación de dolor automediándose sin diagnóstico "médico" previo. Porque siempre las personas construyen representaciones acerca de sus prácticas, o sea que el autodiagnóstico –errado o no– promueve la automedicación.

¿A qué atribuye el creciente papel de la medicación dentro de la consulta médica?

La práctica médica ha ido modificándose a través del tiempo según las condiciones socioeconómicas de la sociedad y el mercado de la salud. El proceso es complejo y podemos simplificarlo de la siguiente forma. El tiempo de la consulta ha disminuido operativizando la prescripción. A su vez, la población atendida, en función de la eficacia real y simbólica del fármaco, se ha habituado a demandarlo. La interacción entre médico y paciente se ha reducido, en algunos lugares más que en otros, sólo a la prescripción.

¿Cuáles son las herramientas a instaurar a fin de disminuir el alto porcentaje de automedicación en la población?

Actualmente creemos o estamos convencidos que la clave de la medicina del futuro es la promoción de la salud, la medicina tiene que desarrollar procedimientos adecuados para proteger la

salud y atenuar su interés por intervenciones curativas y facilistas. Se trata de un nuevo proceso de aprendizaje que considere al sujeto en su integridad biopsicosocial, promoviendo nuevas y más sanas formas de vida, el ocio creativo, la imaginación, el juego, las relaciones afectivas, la actividad física, etc., así como la aceptación de prácticas higiénico-dietéticas tradicionales.

¿Cuál es la causa de que los estudiantes de medicina integran del estudio minimizan los efectos colaterales de los fármacos que consumen?

Al ser la automedicación un proceso psicosociocultural no depende exclusivamente del conocimiento científico sino de los saberes familiares que poseen estos alumnos, y de aquellos saberes populares de los cuales se apropian durante su madurez.

La percepción de invulnerabilidad que posee o que muestra el adolescente, la escasa significación del peligro y su omnipotencia ante los riesgos podrían ser algunos de los condicionantes para minimizar los efectos colaterales.

¿En qué debería basarse una campaña destinada a la comunidad para alertar acerca de los peligros de la automedicación?

En general, toda campaña tendría que estar basada en el conocimiento de los patrones de autoconsumo de cada sector social y ser asumida por el Estado. De todos modos, no puedo ser más específico en esta respuesta dado que es el tema de mi tesis. Consideramos que debe suprimirse toda venta en aquellos lugares que no cuenten con un asesor profesional autorizado. La intención no es restringir el acceso a la necesidad del medicamento sino facilitar un acceso responsable.

¿Podría existir una asociación entre aumento de la automedicación y falta de acceso a los niveles de salud?

Esta asociación no se buscó específicamente en nuestro estudio, pero tampoco surgió de las respuestas de los encuestados. Sí encontramos una asociación entre el saber médico y su reproducción por parte de los pacientes. Es importante señalar que el farmacéutico, en menor medida que el médico, es un promotor de la automedicación.



Información adicional en www.siicsalud.com/dato/dat045/05o11005.htm

Resúmenes de artículos originales recientemente aprobados que, por razones de espacio, no pudieron publicarse en la presente edición. Las versiones completas de los trabajos de Papelnet SIIC pueden consultarse libremente, hasta el 28 de febrero de 2006, en las páginas de www.siic.info que se indican al pie de cada resumen. Los logotipos que acompañan los títulos son publicados por solicitud expresa de los autores y de las instituciones participantes en los estudios.

Albumina sérica versus antropometría en la evaluación nutricional de niñas con cáncer



Adriana Garófolo, Columnista Experta de SIIC
 Institución: Instituto de Oncología Pediátrica-Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), San Pablo, Brasil

A albumina sérica tem sido destacada entre os indicadores nutricionais para identificar o déficit em crianças com câncer. Porém, essa proteína apresenta uma meia vida longa, o que limita sua sensibilidade para diagnosticar um déficit nutricional precoce, além de não permitir que as mudanças do estado nutricional sejam rapidamente identificadas. **Objetivo:** Avaliar o estado nutricional por meio da albumina sérica e compará-la com medidas antropométricas, freqüentemente utilizadas na prática em crianças com câncer. **Métodos:** Crianças e adolescentes com câncer foram avaliados durante o tratamento oncológico. Os valores de albumina sérica foram correlacionados com as porcentagens de adequação do peso ideal, prega cutânea triptal (PCT), circunferência do braço (CB) e circunferência muscular do braço (CMB). O déficit identificado por meio de cada variável foi comparado ao déficit identificado pela albumina sérica. **Resultados:** Oitenta seis pacientes foram avaliados para peso, estatura e albumina e 73 para PCT, CB e CMB. Houve baixa correlação da albumina sérica com todas as variáveis e o déficit nutricional foi identificado numa porcentagem maior dos pacientes quando se utilizou peso ideal, PCT, CB e CMB. **Conclusão:** A albumina sérica não demonstrou ser um bom marcador do déficit nutricional precoce em crianças com câncer, quando comparada à antropometria. Há a necessidade de estudos com desenhos diferentes para definir qual o papel da albumina em crianças com câncer.

Artículo completo: www.siic.info/saludiciencia/141/167.htm
 Extensión aproximada: 7 páginas



Utilidad de la memantina en la enfermedad de Alzheimer

José Luis Molinuevo Guix, Columnista Experto de SIIC
 Institución: Unitat Memoria-Alzheimer, Servei de Neurologia, Institut Clínic de Neurociències, Hospital Clínic i Provincial de Barcelona, Barcelona, España

La enfermedad de Alzheimer (EA) es la forma más frecuente de demencia en los países occidentales. Los beneficios que se observan con los tratamientos actualmente aprobados son fundamentalmente sintomáticos sin evidencia clara de neuroprotección. Los antagonistas del receptor del N-metil-D-aspartato (NMDA) presentan potencial terapéutico para el tratamiento de varias enfermedades del sistema nervioso central, incluyendo la neuroprotección de enfermedades neurodegenerativas crónicas y el tratamiento sintomático de otras enfermedades neurológicas. La memantina, un antagonista del NMDA, ha sido recientemente aprobado para el tratamiento de la EA avanzada. Por su mecanismo de acción la memantina se considera un fármaco neuroprotector, cuya utilidad se demostró en estudios preclínicos. Asimismo, la memantina es un tratamiento sintomático útil en la EA y la demencia vascular. En esta revisión se analizan ambos aspectos de la memantina, al igual que los mecanismos básicos implicados en la cognición y en la neurodegeneración glutamatérgica.

Artículo completo: www.siic.info/saludiciencia/141/168.htm
 Extensión aproximada: 12 páginas

Linfocitos T cooperadores en pacientes con rinitis alérgica y asma extrínseca tratados con inmunoterapia

Daniel Aguilar Angeles, Columnista Experto de SIIC
 Institución: Servicio de Alergia e Inmunología Clínica del Hospital Juárez, México DF, México

Las enfermedades alérgicas representan un grupo de patologías inmunológicas con alteraciones en el equilibrio a nivel de linfocitos T en sus subpoblaciones Th1/Th2. La inmunoterapia demostró tener actividad correctora en esta patología, por lo que se la considera un tratamiento etiológico. Se estudiaron 10 pacientes, 6 con rinitis alérgica y 4 con asma alérgica sensibles a ácaros para someterlos a inmunoterapia específica durante 52 semanas, empleando la funcionalidad *in vitro* de la inmunidad celular. En los resultados obtenidos se encontraron cambios en la inmunorregulación, caracterizados por la disminución de la IL-10. Además encontramos que los linfocitos TCD8+ también elaboran IL-10.

Artículo completo: www.siic.info/saludiciencia/141/169.htm
 Extensión aproximada: 7 páginas

Prevención del cáncer de hígado



Alejandro C. Jmelnitzky, Columnista Experto de SIIC
 Institución: Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de La Plata, La Plata, Argentina

El cáncer de hígado es una de las causas principales de mortalidad por cáncer en el mundo, y su incidencia en los países occidentales se halla en expansión. Para el caso del hepatocarcinoma (CHC) el número anual de casos supera los 500 000, y es la tercera causa de muerte asociada con neoplasias. Menos del 30% de los pacientes explorados quirúrgicamente son pasibles de resección completa, lo que pone de manifiesto un diagnóstico tardío. En el caso del CHC se reconoce mayor incidencia en el sexo masculino y en la edad avanzada, pero el factor de riesgo más importante es la cirrosis hepática, cualquiera sea su etiología. Actualmente, el CHC es a su vez la mayor causa de muerte en individuos cirróticos, con mayor significación en la infección crónica por virus de hepatitis B y C, abuso de alcohol y hemocromatosis. Un estudio cooperativo nacional, realizado en 10 centros universitarios de Argentina demostró, sobre 216 hepatocarcinomas, que el 92.2% se presentaban en hígado cirrótico. El 39% de los casos se asociaron con infección crónica por el virus de hepatitis C (VHC) y, entre ellos, casi el 8% de la totalidad de la muestra presentó alcoholismo crónico como cofactor agravante. La infección crónica por virus de hepatitis B representó el factor etiológico en el 20.4%, con coinfección por VHC en el 2.3%. La cirrosis relacionada con abuso crónico de alcohol se presentó como etiología principal en 18.2%, asociada a VHC en 7.9% y a VHB en 1.4% de la totalidad de casos. Un 5.5% de los casos se relacionaron con hemocromatosis y otras etiologías. Menos del 8% de los hepatocarcinomas se presentaron en pacientes sin evidencias de cirrosis hepática. En el presente trabajo se analizan muy particularmente los factores de riesgo para el cáncer de hígado y las consecuentes estrategias de prevención.

Artículo completo: www.siic.info/saludiciencia/141/170.htm
 Extensión aproximada: 8 páginas

La obesidad menopáusica tratada con acupuntura láser y dieta de bajas calorías



Piotr Wozniak, Columnista Experto de SIIC
Institución: Polish Mother's Memorial Hospital, Research Institute, Lodz, Polonia

Objetivo del estudio: Eficacia de una dieta de bajas calorías asociada a la acupuntura láser en el tratamiento de la obesidad visceral en mujeres posmenopáusicas. **Métodos:** El estudio estuvo integrado por 102 mujeres posmenopáusicas, fue dividido en dos grupos según el tipo de tratamiento para adelgazar empleado a lo largo de 6 meses. En el primer grupo (n = 49) se aplicó una dieta de bajas calorías, mientras que el segundo (n = 53) recibió la misma clase de dieta pero las pacientes tuvieron un ciclo adicional de acupuntura láser durante el mismo tiempo. Al comienzo y al final del estudio se determinó en todas las mujeres el peso corporal, el índice de masa corporal y el cociente cintura/cadera. **Resultados:** A los 6 meses ambos grupos presentaron disminución estadísticamente significativa de peso corporal, índice de masa corporal y cociente cintura/cadera. La reducción media de estos parámetros fue significativamente superior en las mujeres que recibieron el tratamiento conjunto (acupuntura láser y dieta de bajas calorías). **Conclusiones:** 1. La combinación de una dieta de bajas calorías y acupuntura láser se caracteriza por mayor eficacia que la dieta sola en la disminución del peso corporal, índice de masa corporal y cociente cintura/cadera. 2. La acupuntura láser aparentemente es un procedimiento adelgazante útil para añadir al tratamiento de las mujeres con obesidad menopáusica.

Artículo completo: www.siic.info/saludiciencia/141/171.htm
Extensión aproximada: 7 páginas



Desarrollo e implementación de programas sobre sexualidad humana



Sangeeta Saksena, Columnista Experta de SIIC
Institución: Enfold Proactive Health Trust, Bangalore, India

La sociedad india, como tantas otras del mundo, está cambiando rápidamente gracias a la comunicación electrónica. Padres y maestros de la India son en gran parte conservadores y renuentes a discutir la sexualidad con sus hijos, mientras la familia mira series televisivas que tratan abiertamente la sexualidad adolescente, dando a la vez mensajes distorsionados. Los niños se vuelven entonces a los siempre accesibles Internet, revistas y amigos, y así usualmente obtienen información engañosa. Como ginecólogas, supimos directamente acerca de la incidencia creciente de embarazos entre las adolescentes, depresión, suicidios e infecciones por HIV en Bangalore, India. Diseñamos un curso sobre sexualidad humana y aptitudes para la vida, que trata sobre el conocimiento de nuestro cuerpo, nutrición, cambios emocionales durante la adolescencia, seguridad personal, HIV y anticoncepción. También incluimos algunas aptitudes para la vida como la comunicación, la resolución de conflictos, y el modo de enfrentarse a la burla y la intimidación. Este programa fue estratificado e implementado en escuelas primarias y secundarias (primero a décimo grados). Analizamos la respuesta de los estudiantes, docentes y padres al programa. El 95% de los alumnos dijo sentir que se le estaba proporcionando información nueva y útil, el 83% que sus interrogantes habían sido respondidos, el 73% al 80% que esas clases eran necesarias. Las respuestas por parte de los docentes variaron, desde el antagonismo y la apatía hasta el apoyo entusiasta. A partir de dos escuelas, nuestro trabajo se expandió hasta incluir quince instituciones en dos ciudades a lo largo de tres años.

Artículo completo: www.siic.info/saludiciencia/141/172.htm
Extensión aproximada: 8 páginas

Combinación de opioides en el injerto de derivación arterial coronaria



Luigi Tritapepe, Columnista Experto de SIIC
Institución: University "La Sapienza" of Rome, Dept. of Anesthesiological Science, Critical Care and Pain Therapy, Policlinico Umberto I, Roma, Italia

Objetivos: Combinar alfentanilo y sufentanilo en pacientes cardíacos para minimizar los efectos colaterales de cada compuesto. **Diseño:** Estudio prospectivo, aleatorizado. **Ambito:** Hospital universitario. **Participantes:** 195 pacientes sometidos a injerto de derivación arterial coronaria (CABG), aleatorizados en tres grupos de 65. **Intervenciones:** grupo A, inducción (15 µg/kg) y mantenimiento (15 µg/kg/h) con alfentanilo; grupo S, inducción (1 µg/kg) y mantenimiento (1 µg/kg/h) con sufentanilo; grupo AS: inducción con alfentanilo (15 µg/kg) y mantenimiento con sufentanilo (1 µg/kg/h). **Mediciones y resultados principales:** Los datos hemodinámicos mostraron la disminución de todos los parámetros durante la inducción en los tres grupos (p < 0.05), aunque se registró un aumento en los grupos S y AS hacia el final de la cirugía. El tiempo de intubación y el tiempo de estadía en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) fueron menores en el grupo AS (2.3 ± 1.2 horas, p < 0.001 y 20 ± 8 horas, p < 0.05, respectivamente) que en el grupo A (4.2 ± 1.7 horas y 28 ± 13 horas) y S (3.1 ± 1.1 horas, p < 0.05 y 26 ± 12 horas). La duración de la estadía hospitalaria y los resultados fueron similares en los tres grupos. **Conclusiones:** Si bien las diferencias entre los grupos respecto del tiempo de extubación, duración de la estadía en la UCI y algunos datos hemodinámicos fueron estadísticamente significativos, las diferencias clínicas fueron poco importantes. Además, los tres protocolos anestésicos probaron ser seguros y apropiados para los pacientes sometidos a CABG electivo, además de posibilitar la extubación traqueal posquirúrgica anticipada.

Artículo completo: www.siic.info/saludiciencia/141/173.htm
Extensión aproximada: 16 páginas

Avanços na legislação brasileira sobre marketing de produtos que competem com a amamentação



Marina Ferreira Rea, Columnista Experta de SIIC
Institución: Instituto de Saúde, Coordenadoria dos Institutos de Pesquisa, Secretaria de Estado da Saúde de Sao Paulo, San Pablo, Brasil

Em 1988, o Brasil aprovou seu Código nacional segundo recomendação da Assembléia de Saúde Mundial de 1981, quando o Código Internacional de Comercialização de Substitutos do Leite Materno foi lançado. Neste artigo descrevemos as mudanças da mais recente revisão do Código brasileiro, realizada em 2000-2002. O processo da revisão iniciou-se quando órgãos do Governo e organizações não-governamentais identificaram dificuldades na implementação da lei. A revisão, coordenada pelo Ministério da Saúde, consistiu de 11 reuniões das quais participaram representantes da indústria, setores do governo, associações profissionais, International Baby Food Action Network (IBFAN) e Organização Pan-Americana de Saúde (OPAS). A participação da indústria mostrou possibilidades de melhorar seus produtos mesmo antes da publicação das novas regras. O avanço mais importante no Brasil como resultado deste processo participativo é um Código mais forte e um sinal de cooperação positiva da indústria em cumprir a Norma, aqui resumida: 1) objetivos do Código: proteger a amamentação exclusiva até os 6 meses e a continuidade da amamentação, após o início da complementação com outros alimentos até o segundo ano ou mais; 2) Abrangência: além de fórmula infantil e outros produtos, inclui fórmula de seguimento para criança de primeira infância e fórmula de nutrientes para recém-nascidos de alto risco (conhecido como fortificante do

leite humano); 3) as definições estão mais claras; 4) as frases de orientação nos rótulos ou em promoção comercial são agora advertências do Ministério da Saúde; 5) são proibidas as amostras grátis de fórmula de nutrientes para recém-nascidos de alto risco e de mamadeiras e chupetas. A Norma Brasileira de Comercialização de Alimentos para Lactentes e Crianças de Primeira infância, Bicos, Chupetas e Mamadeiras, publicada em 2002 em três documentos separados, provê um texto mais claro, facilitando o monitoramento e a aplicação em concordância com a política nacional para aumentar a prática da amamentação.



Artículo completo: www.siic.info/saludiciencia/141/174.htm
Extensión aproximada: 12 páginas

Correlación de la histomorfología de la placenta y del lecho placentario con la velocimetría Doppler



Riza Madazli, Columnista Experto de SIIC
Institución: Istanbul University Cerrahpasa Medical Faculty Department of Obstetrics and Gynecology, Estambul, Turquía

Correlacionamos la histomorfología de la placenta y del lecho placentario con la velocimetría Doppler de las arterias uterinas y umbilical en embarazos con restricción del crecimiento intrauterino (RCIU). El grupo estudiado consistió en 47 mujeres con fetos que presentaban restricción del crecimiento intrauterino. Veinticinco embarazos normales con fetos adecuados para la edad gestacional fueron seleccionados como control. Los estudios Doppler de las arterias uterinas y umbilical fueron realizados dentro de la última semana antes del parto. Se obtuvieron biopsias del lecho placentario al momento de la cesárea con visualización directa del sitio de inserción. La incidencia de biopsias patológicas del lecho placentario en el grupo control, en el grupo que presentó RCIU con Doppler de la arteria uterina normal y en el de los RCIU con velocimetría Doppler anormal de la arteria uterina fue de 0, 16.6% y 79.3%, respectivamente ($p < 0.001$). La biopsia anormal del lecho placentario estuvo significativamente asociada con velocimetría anormal tanto de la arteria uterina (OR 33.7, 6.5-173.6; $p < 0.001$) como de la arteria umbilical (OR 21.04, 3.8-115.9; $p < 0.001$). En las mujeres que presentaron velocimetría Doppler anormal de las arterias uterinas y umbilical los nacimientos se produjeron más precozmente y sus hijos tuvieron un peso de nacimiento y placentario promedio más bajo ($p < 0.001$). Como conclusión, la biopsia del lecho placentario y las patologías de la placenta son reflejadas mejor por las formas de onda anormales en la velocimetría de las arterias uterinas y umbilical, respectivamente. Los resultados clínicos más graves y la mortalidad perinatal están presentes cuando ambos territorios, uterino y umbilical, se encuentran alterados.



Artículo completo: www.siic.info/saludiciencia/141/175.htm
Extensión aproximada: 5 páginas

Perfuração da luva cirúrgica em obstetrícia e ginecologia



Alexandre Faisal-Cury, Columnista Experto de SIIC
Institución: Hospital Universitário de São Paulo, São Paulo, Brasil

Objetivos: A proposta desta investigação foi comparar a frequência de perfuração da luva cirúrgica em procedimentos de obstetrícia e ginecologia. Comparou-se também a percepção do ginecologista e do obstetra sobre o evento.
Método: Realizou-se estudo de corte transversal, no período de março a outubro de 1997, em hospital privado em Osasco, São Paulo. 965 pares de luvas utilizadas nos procedimentos

cirúrgicos de ginecologia e obstetrícia foram examinadas para verificar a existência de perfuração. Ao final das cirurgias as luvas eram testadas, através do enchimento com água e suave compressão, para verificação de vazamentos. Na ocasião, pessoas treinadas perguntavam ao cirurgião sobre sua percepção de possíveis furos na luva cirúrgica, durante o período intra-operatório. A percepção dos cirurgiões quanto ao acidente foi comparada entre os dois grupos.

Resultados: Ocorreu perfuração da luva cirúrgica em 20.8% das 817 luvas usadas em procedimentos obstétricos e em 24.4% das 131 usadas em procedimentos ginecológicos. Não houve diferença significativa entre os dois grupos ($p = 0.35$). As proporções de percepção de acidente com as luvas entre obstetras e ginecologistas foram de 30.6% e 37.5%, respectivamente ($p = 0.44$).
Conclusões: Apesar da frequência relativamente alta de perfuração da luva cirúrgica, obstetras não apresentam menor risco de perfuração de luvas cirúrgicas que ginecologistas. Do mesmo modo, não houve diferenças na percepção do acidente entre os dois grupos de profissionais.



Artículo completo: www.siic.info/saludiciencia/141/176.htm
Extensión aproximada: 6 páginas



Gestión de calidad en nefrología en España



María Dolores Arenas Jiménez, Columnista Experta de SIIC
Institución: Hospital Perpetuo Socorro, Alicante, España

Los sistemas de control y gestión de la calidad se han incorporado progresivamente al mundo sanitario en España y los centros de hemodiálisis extrahospitalarios concertados han sido pioneros en este campo en el terreno de la Nefrología; por un lado, por una necesidad profesional de asegurar al máximo el control de cada proceso de la actividad que realizan, y por otro, impulsados por los requerimientos de la administración pública. Todo esto ha motivado la reciente creación de un grupo de trabajo multidisciplinario sobre Gestión de la Calidad, impulsado por la Sociedad Española de Nefrología, el cual inició su andadura evaluando, mediante una encuesta, la situación de partida en los servicios de Nefrología y las unidades de hemodiálisis de ámbito nacional, con respecto a la utilización de sistemas de gestión de calidad y al seguimiento de indicadores. Además, tenía como objetivo estimular a las unidades hospitalarias y a los centros de diálisis periféricos a incorporar las herramientas de gestión de la calidad en su práctica, definir los diferentes procesos asistenciales y sus indicadores, y establecer planes de monitorización consensuados que permitieran comparar resultados entre diferentes centros y que sirvieran como punto de referencia para futuras áreas de mejora, dando el salto entre la elaboración de guías y su monitorización posterior. En este trabajo se resumen los avances realizados en este sentido.



Artículo completo: www.siic.info/saludiciencia/141/177.htm
Extensión aproximada: 4 páginas

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

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

Actualización de la dieta mediterránea

Lluís Serra Majem*

describe para Salud(i)Ciencia su artículo editado en *Public Health Nutrition* 7(7):927-929, 2004

Barcelona, España (especial para SIIC):

El término dieta mediterránea refleja el patrón dietético característico de varios países de la cuenca del Mediterráneo que en la década de 1960 se asoció con mayor longevidad y menor morbimortalidad debida a ciertas enfermedades crónicas. Se caracteriza por una abundante ingesta de: frutas, verduras, pan y otros cereales, legumbres y frutos secos; productos frescos de la huerta, de temporada y mínimamente procesados; postres típicos con dulces a base de frutos secos, aceite de oliva y dulces o miel consumidos durante los días de fiesta; aceite de oliva como fuente principal de grasas; productos lácteos (queso y yogur) consumidos con moderación; menos de cuatro huevos a la semana; esporádicamente y en poca cantidad, carne roja; vino, con un consumo ligero a moderado, especialmente durante las comidas.

Es evidente que desde 1960, la globalización, el desarrollo económico, etc. han afectado el patrón de dieta en la cuenca del Mediterráneo y se han modificado ciertos indicadores de salud a los que estaba asociada. La constatación de dichos cambios condujo a que, en el año 2002, se organizase un grupo de trabajo en el Parque Científico de Barcelona, con la intención de analizar la situación en la que se hallaba la dieta mediterránea y las necesidades de su redefinición.

El grupo de trabajo manifestó la necesidad de: 1. Actualizar las guías dietéticas según la evidencia científica. Por ejemplo, la evidencia sobre la necesidad de productos integrales implica una revisión de las recomendaciones acerca del consumo de pasta y de pan; 2. Tener en cuenta el concepto global de dieta mediterránea, promocionando otros aspectos de ella como el ejercicio físico o el disfrutar de las comidas y la sobremesa; 3. Desarrollar recomendaciones cualitativas y positivas, destacando no tanto qué alimentos se deben restringir sino qué otros se deben consumir; 4. Cuantificar la ingesta de alimentos. Para aquellos grupos de alimentos como fruta y verdura, en que no hay evi-



dencia de contraindicaciones de un consumo excesivo, sólo deberían citarse ingestas mínimas, en cambio para otros alimentos sería más adecuado fijar el consumo máximo recomendado; 5. Replantear la pirámide como modelo visual de guía alimentaria. La cesta de la compra es una figura muy familiar en los países mediterráneos y podría sustituir a la tradicional pirámide; 6. Evaluar los cambios que se han producido en el patrón de dieta mediterránea, especialmente en los países mediterráneos de Europa; 7. Evaluar el impacto que la incorporación de nuevos alimentos y sus formas de preparación ha tenido en la dieta mediterránea, ¿la enriquece o la empeora?; 8. Distinguir los productos típicos de la dieta mediterránea de consumo diario y aquellos productos reservados a los días de fiesta; 9. Promover no sólo el patrón dietético sino también el estilo de vida de la dieta mediterránea, su cultura y su saber vivir; 10. Permitir la incorporación de nuevos productos procedentes del intercambio de culturas actual sin que por ello se produzca una degradación de la calidad de la dieta mediterránea.

LSM

Información adicional en www.siicsalud.com/dato/dat045/05914009.htm

La edición en papel de *Public Health Nutrition* ingresó en la Biblioteca Biomédica SIIC en 2003. La revista es indizada en Science Citation Index Expanded (Web of Science), Current Contents/Agriculture, Biology and Environmental Sciences, Current Contents/Clinical Medicine, Cab Abstracts, Index Medicus (Medline), Embase/Excerpta Medica, Biosis Database, CINAHL Database y SIIC Data Bases.

www.siicsalud.com/tit/pp_distinguidas_P.htm#Public Health Nutrition

*LSM se desempeña en la Fundación para el Desarrollo de la Dieta Mediterránea, Barcelona, España.

Novedades en el diagnóstico del sangrado digestivo de origen oscuro

Horacio Walter Rubio*

describe para Salud(i)Ciencia su artículo editado en *Boletín de la Academia Nacional de Medicina* 81(1):83-90, 2004

San Justo, Argentina (especial para SIIC):

Aproximadamente 5% de los pacientes con hemorragia digestiva y más del 38% de los pacientes con anemia ferropénica de causa desconocida no tienen identificada la causa o el sitio de sangrado luego de la endoscopia digestiva alta y la colonoscopia.¹ Este grupo de pacientes es el que denominamos como con "hemorragias digestivas de origen oscuro".

En estos pacientes a menudo la causa del sangrado se encuentra a nivel del intestino delgado, y en 30% a 40% de los casos son debidas a angiodisplasias.¹

Los estudios radiológicos del intestino delgado, aun los de doble contraste, son poco sensibles para la detección de lesiones planas, erosiones o alteraciones vasculares.^{2,3} La angiografía puede no llegar a diagnosticar lesiones vasculares pequeñas que sí son vistas en el estudio endoscópico,¹ por otra parte, en la presencia de lesiones vasculares de localización múltiple muchas veces no permite determinar cuál es la responsable del sangrado. Los procedimientos endoscópicos abarcan la endoscopia peroral por pulsión, las sondas enteroscópicas, la intubación retrógrada ileocecal y la endoscopia intraoperatoria.^{4,6} Todos estos métodos presentan limitaciones por la longitud del órgano, su localización libre intraperitoneal sujeta únicamente por el mesenterio, la configuración de múltiples y complejas asas y la distancia a los accesos anatómicos.^{7,9} Por todo ello, desde hace décadas se investiga en el desarrollo de dispositivos que permitan el estudio completo de todo el tubo digestivo en forma no invasiva. El desarrollo de los primeros dispositivos de este tipo comenzó en 1981 por el Dr. Gabriel Iddan.

Recientemente, los avances tecnológicos alcanzados han hecho posible el desarrollo de cápsulas que, ingeridas por vía oral, permiten captar imágenes de la mucosa digestiva y transmitir las a un receptor externo para luego reproducirlas en una pantalla. La videocápsula fue aprobada por la FDA en



agosto de 2001. La cápsula –endoscopio o videocápsula– es una cápsula plástica descartable que mide 11 x 26 mm y pesa 3.7 g. Contiene una cámara de metal óxido de silicón, una lente focal, cuatro diodos emisores de luz, dos baterías de óxido de plata y un transmisor por radiotelemedría.

La imagen que brinda posee en campo de visión de 140°, magnificación de 1:8, profundidad de 1 a 30 mm, y un tamaño de detección mínimo de aproximadamente 0.1 mm.

La cápsula activada, una vez retirada del contenedor magnético, provee de imágenes tomadas a una frecuencia de 2 por segundo hasta que la batería se agota, a las 7 ± 1 horas.

El desplazamiento de la cápsula por el tubo digestivo sigue los movimientos peristálticos gastrointestinales fisiológicos.

En nuestro medio, estudiamos 78 pacientes con sospecha de sangrado digestivo de origen desconocido. Se diagnosticaron angiodisplasias como el hallazgo más frecuente y otras formaciones vasculares en otros casos. Con una frecuencia superior a la esperada se observó sangrado activo.

Pólipos múltiples, invasión secundaria del intestino delgado por neoplasias, lesiones vinculables a enfermedad inflamatoria intestinal o al consumo de antiinflamatorios fueron otros hallazgos.

HWR

Información adicional en www.siicsalud.com/dato/dat045/05914005.htm

La edición en papel de *Boletín de la Academia Nacional de Medicina* ingresó en la Biblioteca Biomédica SIIC en 2003. La revista es indizada en SIIC Data Bases.

www.siicsalud.com/tit/pp_distinguidas_B.htm#Boletín de la ANM

*HWR se desempeña en el Hospital Diego Paroissien, La Matanza, Argentina.

Estudio entre dos técnicas para higienización de manos en personal hospitalario

Lourdes Osorio Carranza*

describe para Salud(i)Ciencia su artículo editado en *Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social* 42(3):205-210, 2004

Distrito Federal, México (especial para SIIC):

El objetivo de este estudio es comparar la eficacia para eliminar unidades formadoras de colonias bacterianas con dos diferentes técnicas; el lavado de manos con agua y jabón y la fricción con alcohol glicerinado.

Se evaluaron las unidades formadoras de colonias bacterianas provenientes de las manos de 18 trabajadores de la salud: médicos, enfermeras, personal de laboratorio y que manipulaban alimentos. Primero se obtuvieron muestras antes y después de lavar las manos con agua y jabón. Posteriormente se obtuvieron muestras antes y después de frotar las manos con alcohol etílico adicionado con glicerina 5%. Los sujetos de estudio fueron los mismos para ambas fases, con un total de 72 muestras analizadas. Con los dos métodos de limpieza hubo reducción en logaritmo de unidades formadoras de colonias de flora transitoria y residente. Con el primero fue de 0.5 logaritmo₁₀ y con el alcohol glicerinado, de 1.5 logaritmo₁₀.



Si bien el alcohol glicerinado fue más eficiente para disminuir el número de bacterias por cm² y brinda confiabilidad al personal de salud sobre la disminución de bacterias transportadas en las manos, se sugiere no abandonar el lavado de manos como técnica base en los hospitales.

LOC

Información adicional en www.siicsalud.com/dato/dat045/05o11025.htm

La edición en papel de *Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social* ingresó en la Biblioteca Biomédica SIIC en 2003. La revista es indizada en mdigraphic.com y SIIC Data Bases.

www.siicsalud.com/tit/pp_distinguidas_R.htm#Rev_Med_IMSS

*LOC se desempeña en el Hospital de Infectología C.M. La Raza, México DF, México.

A contribuição do genoma humano no estudo da esquizofrenia

Elida Paula Benquique Ojopi*

describe para Salud(i)Ciencia su artículo editado en *Revista de Psiquiatria Clínica* 31(1):9-18, 2004

São Paulo, Brasil (especial para SIIC):

Introdução: A implementação do seqüenciamento de DNA em larga escala permitiu a realização de um dos feitos científicos mais importantes da humanidade: o seqüenciamento do genoma humano.

O desafio mais intrigante da biomedicina atual é a compreensão de doenças complexas que nos afetam. As doenças complexas apresentam origens multifatoriais e algumas vezes parecem até tratar-se de diferentes doenças classificadas erroneamente com o mesmo nome. Foram encontradas associações genéticas em vários cromossomos para todas as doenças complexas que nos afetam, e a finalização do seqüenciamento do genoma humano pode auxiliar o estudo de tais doenças. Muitas pesquisas têm concentrado seus esforços no estudo de regiões genômicas envolvidas, mas as técnicas empregadas até então na busca de genes-alvo eram muito laboriosas, dispendiosas e consumiam um tempo considerável.

Após o seqüenciamento do genoma, temos a oportunidade de "olhar" cuidadosamente para essas regiões e apontar para uma coleção de alterações que podem elucidar a origem de características clínicas importantes em muitas dessas doenças.

A variação genética e sua relação com doenças humanas: Um dos mais importantes achados do Projeto Genoma Humano foi a determinação da diversidade de DNA existente entre diferentes indivíduos. Cada pessoa que já existiu no planeta - com exceção de gêmeos idênticos - possui um genoma único e, embora quaisquer dois genomas sejam ~99.9% idênticos, isso ainda deixa milhões de diferenças entre os 3.2 bilhões de pares de bases de nucleotídeos que compõem o genoma. O nível de identidade entre dois genomas é aproximadamente o mesmo, independentemente da origem étnica dos indivíduos.

As diferenças genéticas que existem entre duas pessoas brancas de origem européia, ou entre um europeu branco e um asiático, é a mesma. Isso é válido para qualquer etnia e aniquila o conceito de raça. São essas pequenas diferenças que resultam na variação herdada entre os indivíduos, incluindo suscetibilidade para determinadas doenças e as respostas a medicamentos. A maioria dessas diferenças aparece como substituições de um único nucleotídeo, ou SNPs (single nucleotide polymorphisms). A alta frequência dessas variações dentro da maioria, se não de todos os genes humanos constitui a base da predisposição genética a doenças. Bancos de dados de polimorfismos são um grande benefício para os farmacogeneticistas e outros cientistas clínicos, particularmente aqueles que não possuem acesso às tecnologias genômicas e informáticas usadas na descoberta e avaliação de genes de interesse.

O impacto da genômica no estudo da esquizofrenia: A esquizofrenia (ESQ), assim como outras doenças complexas, parece ser causada por uma série de fatores, incluindo ambiente e genética. Estudos de gêmeos e de adoção têm revelado a importância do componente genético. Entretanto, é claro que a ESQ não é uma entidade única, mas reflete uma sintomatologia comum causada por diversas anormalidades genéticas distintas.

Os genes que devem estar envolvidos estão distribuídos em muitas regiões do nosso genoma e, de acordo com isso, locos genéticos que parecem conferir suscetibilidade para desenvolver ESQ têm sido mapeados em



diversos cromossomos, incluindo 1q21-22, 6p25, 8p21, 10p14, 13q32, 18p11 e 22q11-13 (revisão em Kirov et al., 2005).

Devemos ressaltar que fatores ambientais possuem um enorme impacto no estabelecimento da doença. O impacto ambiental é tão forte quanto o apresentado pelo DNA, e pode distorcer dramaticamente os achados genéticos. Além disso, a variação clínica que encontramos na ESQ e as ferramentas diagnósticas disponíveis atualmente, baseadas em questionários e presença/ausência de uma série de sintomas, podem não ser tão adequadas e precisas como requerem os estudos de genética molecular.

Perspectivas: A convergência de dados bioquímicos, de imagem, neuroanatômicos, psicofarmacológicos, clínicos e genéticos permite prever que estaremos muito próximos de uma melhor compreensão das bases biológicas da ESQ. O que podemos esperar no campo da genética nos próximos 15 a 20 anos? Embora todas as possibilidades estejam um pouco distantes para serem discutidas aqui, alguns pontos parecem ser relativamente certos: a identificação dos produtos de todos os genes humanos poderá fornecer uma fonte valiosa para o desenvolvimento de medicamentos; cadastros médicos mais completos incluindo os dados genéticos dos indivíduos; a compreensão das bases genéticas de doenças complexas irá permitir o desenvolvimento de estratégias de prevenção para impedir o estabelecimento da patologia e o desenvolvimento de drogas para um tratamento mais eficiente. Empresas de farmacogenômica irão desenvolver, utilizando a individualidade genética, uma medicina personalizada na qual drogas serão geradas para atender às necessidades específicas dos indivíduos.

A disponibilidade destes avanços, bem como a análise de expressão gênica de cérebros de pacientes com ESQ que estamos desenvolvendo em nosso laboratório, terão um enorme impacto na pesquisa da ESQ. A fim de avaliar os mais diferentes aspectos desta doença, é extremamente desejável a criação de um grupo internacional de pesquisadores que possam contribuir com amostras e dados, incluindo aí os mais diversos aspectos relacionados à doença. Uma base de dados unificada, envolvendo as diferentes disciplinas já mencionadas e associada a um banco de DNA de indivíduos de diferentes etnias, irá permitir um importante salto na pesquisa em ESQ.

Agradecimentos: A autora agradece ao Dr. Emmanuel Dias Neto e ao Dr. Wagner Farid Gattaz pelo contínuo apoio. O Laboratório de Neurociências (LIM27) recebe suporte financeiro da Associação Beneficente Alzira Denise Hertzog Silva (ABADHS), Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (Fapesp) e Conselho Nacional de Pesquisas (CNPq).

EPBO

Información adicional en www.siicsalud.com/dato/dat045/05o11029.htm

La edición en papel de *Revista de Psiquiatria Clínica* ingresó en la Biblioteca Biomédica SIIC en abril de 2005. La revista es indizada en Embase, Lilacs, Periodica, Scielo y SIIC Data Bases.

www.siicsalud.com/tit/pp_distinguidas_R.htm#Rev_Psiquiatria

*EPBO se desempeña en la Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina, Instituto de Psiquiatria, Laboratório de Neurociência, São Paulo, Brasil.

Coqueluche e hipertensión pulmonar fatal

Alejandro Donoso*

describe para Salud(i)Ciencia su artículo editado en
Scandinavian Journal of Infectious Diseases 37(2): 145-148, 2005

Santiago, Chile (especial para SIIC):

Los niños sin su plan de inmunización completa constituyen un grupo de alto riesgo para la infección por *Bordetella pertussis*.¹⁻⁴ En el informe del MMWR (enero 2005), entre 1996 y 2004, el 35% de los pacientes con coqueluche eran menores de seis meses; a su vez, en Chile, el 72% de los casos se producen en menores de un año de edad, presentando una incidencia entre 7.5-23 por 100 000 habitantes, con una mortalidad menor de 1 por 100 000 habitantes.^{5,6} Entre los factores de riesgo conocidos identificamos un elevado recuento leucocitario y la presencia de neumonía asociada.⁷⁻⁹

En estos pacientes el coqueluche frecuentemente evoluciona hacia un *shock* cardiogénico caracterizado por taquicardia persistente, hipotensión arterial, hipoxemia y acidosis metabólica, con muy elevada mortalidad.¹⁰⁻¹⁵ Entre los exámenes de laboratorio es de regla la hiperleucocitosis, que alcanza en ocasiones valores de hiperleucocitosis extrema y, durante la evolución, la aparición de hipertensión pulmonar grave y refractaria, las cuales tienen significación pronóstica.⁷

Nosotros informamos cinco casos fatales de coqueluche ocurridos en los últimos dos años, en pacientes menores de cuatro meses, incluido un neonato. Todos ellos presentaron hipoxemia grave y evolucionaron hacia *shock* cardiogénico, con evidencias de hipertensión pulmonar refractaria y leucocitosis grave. No hubo respuesta satisfactoria al uso de inótrópicos, vasodilatadores, alcalinización sistémica y ventilación de alta frecuencia oscilatoria (VAFO). Los hallazgos de la necropsia mostraron en tres de ellos evidencias de hipertensión pulmonar, como también presencia de bronconeumonía. El exacto mecanismo de la hipertensión pulmonar vista no está del todo aclarado, pero lo que es evidente es que la hipoxia exclusiva no es la única causa que la explica, por lo que existen diversas hipótesis que especulan en relación con la participación de hiperleucocitosis,⁷ mediante un efecto mecánico directo, describiéndose en ocasiones la presencia de trombos leucocitoclasticos en venas pulmonares de pacientes fallecidos por hipertensión pulmonar refractaria.¹² Esta hiperleucocitosis característica pudiera ser reflejo de una mayor dosis de bacterias infectantes, pues sabemos que existe relación directa entre el número de bacterias en el inóculo, el área de colonización, la cuantía de toxina *pertussis* existente e intensidad de los síntomas.¹⁶



Creemos que el conocer los grupos de riesgo para el coqueluche, junto con el sospechar y pesquisar oportunamente una potencial evolución grave, ya sea mediante parámetros clínicos (taquicardia mantenida, hipotensión arterial) y de laboratorio (leucocitosis en incremento, observación de hipertensión pulmonar), nos debe motivar a efectuar acciones terapéuticas distintas de las habitualmente empleadas hasta la fecha, como la alcalinización sanguínea, hiperventilación, uso de VAFO, administración de surfactante, oxido nítrico inhalado y el empleo de vasodilatadores (sildenafil).^{17,18} Asimismo, el uso de soporte extracorpóreo (ECMO) tampoco mostró resultados satisfactorios, siendo entonces cuestionado su empleo por algunos autores.^{12,13,19-22}

Recientemente han aparecido experiencias aisladas con el uso de exanguinotransfusión, con el objetivo de reducir la masa linfocitaria sanguínea.^{23,24} Otro aspecto a considerar en la evaluación de futuras líneas terapéuticas es el cambio acaecido desde niños a pacientes adultos jóvenes como la principal fuente de infección, para ser considerado en eventuales modificaciones en los esquemas de inmunización actualmente en uso.⁸ Es necesaria la creación de nuevas estrategias de prevención destinadas a disminuir las muertes ocasionadas por *Bordetella pertussis* en el mundo.

AD

Información adicional en www.siicsalud.com/dato/dat046/05n01025.htm

La edición en papel de *Scandinavian Journal of Infectious Diseases* ingresó en la Biblioteca Biomédica SIIC en septiembre de 2003. La revista es indizada en Abstracts on Hygiene and Communicable Diseases; ASCA; Biological Abstracts; Biology Digest; Chemical Abstracts; Current Contents/Clinical Medicine; EMBASE/Excerpta Medica; Immunology Abstracts; Index Medicus/MEDLINE; Life Sciences Collection; Medical Documentation Service; SIIC Data Bases; Modern Medicine; PEDro. Life Sciences Collection; Research Alert; Science Citation Index; SciSearch; Tropical Diseases Bulletin; VETDOC; Virology and AIDS Abstracts.

www.siicsalud.com/tit/pp_distinguidas_S.htm#Scan_J_of_Infect_Diseases

*AD se desempeña en el Hospital Padre Hurtado, San Ramón, Chile.

Cirugía en infección por micobacterias atípicas en niños

Guillermo Morales*

describe para Salud(i)Ciencia su artículo editado en
Revista ORL 11(1):22-25, 2004

Buenos Aires, Argentina (especial para SIIC):

El género *Mycobacterium* comprende un gran número de especies ácido-alcohol resistentes. Las micobacterias atípicas (MA) son patógenas facultativas y producen afección pulmonar, linfadenitis, abscesos y osteomielitis. El aumento de la incidencia de MA en los últimos años está relacionado con la mejora en las técnicas de diagnóstico, el reconocimiento clínico de la enfermedad y su descripción en pacientes inmunosuprimidos, especialmente los enfermos de sida. Los agentes más frecuentemente involucrados son *M. avium*, *M. intracelular*, *M. kansasii*, *M. marinum*, *M. fortuitum* y *M. scrofulaceum*.

El tratamiento de afecciones por MA dependerá de la sensibilidad a los fármacos que presenten. La mayoría son resistentes a los tuberculostáticos. En la infección por *M. avium*, se demostró la actividad clínica y microbiológica de los antibióticos macrólidos, especialmente la claritromicina asociada al etambutol, por la sinergia que produce con éste. La cirugía tiene un papel preponderante al evacuar los contenidos purulentos así como la exéresis de las adenopatías.

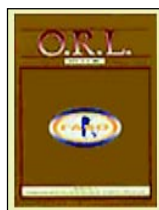
El tratamiento y el pronóstico de la enfermedad producida por *M. avium* dependen de la extensión de la enfermedad y del compromiso inmune del paciente. En los inmunocompetentes, la evolución clínica es variable.

La adenitis por micobacterias no TBC afecta a niños sanos, inmunocompetentes, menores de 5 años. Se presenta como una masa unilateral, submandibular o en el área parotídea. El tiempo medio de síntomas previos al diagnóstico es de 8 semanas.

En las adenitis graves por micobacterias no TBC siempre se requiere tratamiento quirúrgico. En el primer tiempo, el curetaje y el desbridamiento pueden ser incompletos y requerir procedimientos quirúrgicos adicionales que se recomiendan en masas que no remiten y heridas que no cierran en más de 4 semanas.

Se presenta un niño de 20 meses internado por adenomegalias cervicales de 1 mes de evolución sin respuesta al tratamiento convencional.

Presentaba tumoración laterocervical izquierda, dura, poco móvil, indolora



y aumento de tamaño de la amígdala izquierda desplazada hacia la línea media. La tomografía axial computarizada demostró una masa hipodensa con refuerzo en anillo comprometiendo la pared posterior de la faringe suprahióidea y adenopatías laterocervicales bilaterales con refuerzo periférico y áreas hiperdensas en su interior.

Se realizó la evacuación del absceso de la región retrofaringea, exéresis de la adenopatía cervical más prominente y curetaje de tejidos granulomatosos adyacentes. La anatomía patológica informó: adenopatía, sin necrosis caseosa.

En el estudio microbiológico se obtuvo el desarrollo de *Mycobacterium (avium)* resistente a tuberculostáticos. Se inició

tratamiento con claritromicina y etambutol. Se descartaron inmunodeficiencias.

Un mes después se realizó un segundo tiempo quirúrgico para curetaje y desbridamiento de tejidos necróticos de la zona granulomatosa laterocervical que comprometía el músculo esternocleidomastoideo y la vena yugular externa. Se colocó drenaje interno y externo. Quince días después se realizó la última revisión quirúrgica y escisión de adenopatía pequeña con tejido de granulación. La herida cicatrizó con excelente resultado cosmético. Cumplido un año de tratamiento antibiótico, se consideró curado.

La evolución clínica y los procedimientos quirúrgicos requeridos para la resolución del proceso en nuestro paciente fueron los habitualmente descritos en estas infecciones.

GM

Información adicional en www.siicsalud.com/dato/dat045/05o11023.htm

La edición en papel de *Revista ORL* ingresó en la Biblioteca Biomédica SIIC en 2002. La revista es indizada en SIIC Data Bases.

www.siicsalud.com/tit/pp_distinguidas_R.htm#Rev_Fed_Arg_Soc_Otorinolaringol

*GM se desempeña en el Hospital de Pediatría Prof. Dr. Juan P. Garrahan, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

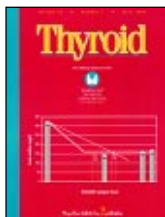
Falta de utilidad de la biopsia intraoperatoria en el diagnóstico de malignidad asociada al bocio multinodular

Antonio Ríos Zambudio*

describe para Salud(i)Ciencia su artículo editado en *Thyroid* 14(8):600-604, 2004

Murcia, España (especial para SIIC):

El bocio multinodular (BM) es la enfermedad tiroidea más prevalente y presenta una incidencia de malignidad que oscila entre 1% y 10%. La evaluación citológica (PAAF) en la patología tiroidea ha permitido la reducción del número de pacientes sometidos a la cirugía y un incremento de la proporción de cánceres intervenidos. Sin embargo, en las neoplasias foliculares el diagnóstico de carcinoma requiere una inequívoca demostración de invasión vascular, capsular o de ambas, para lo cual es preciso un estudio histológico. Tradicionalmente, la biopsia intraoperatoria (BIO) ha sido utilizada para tal diferenciación. Sin embargo, actualmente su utilidad para el diagnóstico intraoperatorio de cáncer tiroideo es controvertida. Por tanto, dado que no existen estudios concluyentes en el BM y la BIO de rutina aumenta el gasto y el tiempo quirúrgico, se hace necesario seguir investigando para demostrar claramente su utilidad antes de seguir realizándola. En nuestro estudio se analiza la utilidad de la BIO en nuestro centro para descartar malignidad en los pacientes intervenidos por BM. Para ello se analizaron las BIO que se realizaron en 197 pacientes afectados por BM unilateral o bilateral y sospecha de malignidad, bien por valoración preoperatoria o intraoperatoria, y donde se optaría por una tiroidectomía no total en caso de no confirmarse la malignidad. En aquellos bocios bilaterales en los que se indicó una tiroidectomía total no se realiza la BIO pues se extirpará todo el tiroideo independientemente del resultado que aportara esta prueba. La indicación de cirugía fue en todos los casos por sospecha de malignidad, en 145 casos (74%) por valoración preoperatoria [PAAF sugestiva de malignidad ($n = 9$; 5%), PAAF de proliferación folicular ($n = 36$; 18%), y por sospecha clínica de malignidad (nódulo duro o fijo a planos profundos, antecedentes de radioterapia cervical, antecedentes familiares de cáncer tiroideo, etc.) ($n = 100$; 51%)] y en los 52 restantes (26%) por sospecha intraoperatoria. La BIO informó benignidad en 191 pacientes (97%), en tres (1.5%) fue sugestiva de malignidad, y en los tres restantes (1.5%), malignidad (dos como carcinoma papilar y uno como carcinoma folicular). La histología definitiva informó carcinoma asociado en 16 bocios (8%), de los cuales sólo tres fueron detectados por la BIO. En seis pacientes se realizó una



cirugía más radical de la planificada preoperatoriamente. Tres de estos casos corresponden a los informados como malignidad, en los cuales se confirmó en la histología definitiva la presencia de un carcinoma tiroideo asociado (dos papilares y uno folicular). Los otros tres casos corresponden a los informados como sugestivos de malignidad, en los cuales se realizó tiroidectomía total y posteriormente la histología definitiva no confirmó la presencia de un carcinoma asociado.

Entre los factores que se ha observado que influyen en la detección del carcinoma por la BIO el más importante es el tamaño tumoral ($p = 0.0012$). Así, los tres tumores informados en la biopsia como malignos eran macrocarcinomas (2, 1.5 y 1 cm, respectivamente). No se ha observado que influya que el carcinoma sea multifocal ni el tipo histológico tumoral.

Los parámetros de la BIO para descartar malignidad, obtenidos de su comparación con los resultados de la histología definitiva, son: verdaderos positivos: 3 casos; falsos positivos: 0 caso; verdaderos negativos: 181 casos; falsos negativos: 13 casos; sensibilidad: 19%; especificidad: 100%; valor predictivo positivo: 100%; valor predictivo negativo: 93%; seguridad diagnóstica: 93%.

En conclusión, en el manejo del BM la BIO no debe ser utilizada de rutina y la decisión de la extensión de la tiroidectomía debe basarse en otros factores, bien clínicos o intraoperatorios, dada su baja sensibilidad para detectar malignidad.

ARZ

Información adicional en www.siic.salud.com/dato/dat045/05o11024.htm

La edición en papel de *Thyroid* ingresó en la Biblioteca Biomédica SIIC en junio de 2003. La revista es indexada en Index Medicus, Medline, Current Contents/Life Sciences, EMBASE, Excerpta Medica, Reference Update, Research Alert, SciSearch, Science Citation Index y SIIC Data Bases.

www.siic.salud.com/tit/pp_distinguidas_T.htm#Thyroid

*ARZ se desempeña en el Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, España.

Homocisteína como factor pronóstico cardiovascular

Lorenzo Facila*

describe para Salud(i)Ciencia su artículo editado en *International Journal of Cardiology* 100(2):275-9, 2005

Valencia, España (especial para SIIC):

Muchos estudios epidemiológicos demostraron que elevaciones moderadas de homocisteína se comportan como un factor de riesgo potencialmente modificable para enfermedades cardíacas. Existe además evidencia creciente de que dicha sustancia afecta el sistema de coagulación, la agregación plaquetaria e interfiere con la función antitrombótica y vasodilatadora del óxido nítrico. La relación de los niveles de homocisteína en sangre y el pronóstico tras un episodio cardiovascular han sido estudiados mucho menos. Dicho autor lo que hace es determinar la posible relación entre los niveles de homocisteína obtenidos en fase aguda y la mortalidad por todas las causas en los pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST (SCASEST).

Para ello estudia 854 pacientes consecutivos ingresados desde noviembre de 2000 hasta mayo de 2003 con alta sospecha de síndrome coronario agudo sin elevación del ST. La homocisteína plasmática total se midió mediante un método de inmunoanálisis de polarización de fluorescencia en la primera analítica ordinaria (72 horas de mediana tras el episodio). Los niveles fueron agrupados en tercios para analizar su relación con los parámetros de valoración primarios ajustando por factores que conocemos que modifican sus niveles (sexo, función renal, etc.). El autor definió como parámetro de valoración principal la mortalidad por todas las causas en el seguimiento a un año.

De los 854 pacientes, el 65.3% eran hombres con una media de edad de 68.6 ± 11.8 años; el 45.8% tenían antecedentes de cardiopatía isquémica (26% habían tenido infarto), 44.2% eran dislipémicos, 32% diabéticos, 13% insulino dependientes, 23.2% fumadores y 65.6% tenían historia de hipertensión arterial. En total se produjeron 98 *exitus* en el seguimiento (mediana 52 semanas), de los cuales 86 fueron en los dos tercios más altos ($\geq 10.1 \mu\text{mol/l}$). Tan sólo 12 fueron los episodios aparecidos en el tercio inferior. En el análisis de riesgos proporcionales de Cox el segundo y tercer tercios presentan un incremento de riesgo de 2.5 y 2.48, respectivamente, los otros predictores independientes que aparecieron fueron: edad, presencia de diabetes mellitus, clase Killip, pico de troponina I y creatinina sérica.



Este estudio demuestra que la elevación moderada de homocisteína obtenida durante el ingreso por un SCASEST es un potente predictor de muerte por todas las causas en el seguimiento a un año. La elevación de homocisteína por encima de $10 \mu\text{mol/l}$ (tercio 2) incrementa la posibilidad de muerte por todas las causas al año de seguimiento tras un SCASEST, y esto es independiente de factores pronósticos tan importantes como la edad, los factores de riesgo, el grado de insuficiencia cardíaca, o la creatinina al ingreso. Es el primer estudio que además demuestra el poder pronóstico de la homocisteína con independencia de los reactantes de fase aguda.

En resumen, el autor de este estudio concluye que la determinación de los niveles plasmáticos de homocisteína en la fase aguda de un SCASEST es una herramienta útil para la estratificación pronóstica, e independiente de los marcadores de riesgo clásicos (edad, factores de riesgo, presencia de insuficiencia cardíaca, pico de troponina) de los reactantes de fase aguda (proteína C-reactiva) y de la creatinina obtenida en el momento del ingreso. Y, por otro lado, a la espera de los resultados de los grandes ensayos clínicos con fármacos (ácido fólico, vitamina B₁₂), nos permitirá en un futuro seleccionar a aquellos pacientes que se beneficiarían con este tratamiento.

LF

Información adicional en www.siic.salud.com/dato/dat046/05n17015.htm

La edición en papel de *International Journal of Cardiology* ingresó en la Biblioteca Biomédica SIIC en diciembre de 2003. La revista es indexada en Biosis, Current Contents/Life Sciences EMBASE, Elsevier Biobase, Index Medicus y SIIC Data Bases.

[www.siic.salud.com/tit/pp_distinguidas_I.htm#International Journal of Cardiology](http://www.siic.salud.com/tit/pp_distinguidas_I.htm#International%20Journal%20of%20Cardiology)

*LF se desempeña en el Hospital Provincial de Castellón, Valencia, España.

Descripción de pacientes que por sus características clínicas, de diagnóstico, forma de presentación infrecuente, imágenes radiológicas o estudios histopatológicos demostrativos puedan resultar de interés para nuestros lectores.

Leucoencefalopatía posterior reversible en un receptor de trasplante hepático



Anselmo Abdo Cuza

Coordinador de Trasplantes e Intensivista de Trasplantes, Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas, Ciudad Habana, Cuba

■ Introducción

El trasplante hepático es hoy en día el tratamiento de elección de enfermedades hepáticas crónicas en estadio terminal y de insuficiencia hepática aguda. Sin embargo, a pesar de los avances técnicos que han permitido buenos resultados con el uso de esta opción terapéutica, ella no carece de riesgos y con posterioridad se pueden presentar importantes complicaciones, tanto quirúrgicas como médicas. Dentro de estas últimas se encuentran las complicaciones neurológicas cuya prevalencia oscila entre 13.2% y 61.5%. Pueden ir desde temblores y alteraciones ligeras del estado mental, hasta el coma y la muerte encefálica.^{1,2} Si bien la introducción de la ciclosporina, y más recientemente del tacrolimus, significó un gran avance en el tratamiento inmunosupresor, con mejorías de las tasas de supervivencia tanto del paciente como del injerto, también introdujo nuevos problemas debido a sus múltiples efectos adversos y, entre ellos, neurotoxicidad.^{2,3}

En este trabajo comentamos el caso de una paciente que recibió un trasplante de hígado, que durante el período posoperatorio temprano presentó un cuadro neurológico compatible con leucoencefalopatía posterior reversible, asociada al uso de ciclosporina A.

■ Caso clínico

Paciente mujer de 19 años de edad a la que se le diagnosticó, en los primeros meses de su vida, atresia de vías biliares. Por esta causa se le realizó una operación utilizando la técnica de Kasaii. Posteriormente a la intervención fue evolucionando a cirrosis biliar secundaria con cuadros recurrentes de colangitis. Fue evaluada por el Servicio de Hepatología y se decidió realizar un trasplante hepático.

El 19 de julio de 2005 se le efectuó un trasplante hepático ortotópico utilizando el órgano de un donante de 19 años con muerte encefálica por trauma craneal. El trasplante se llevó a cabo sin complicaciones. Se utilizaron 600 ml de glóbulos rojos y el tiempo de isquemia fría fue de 7 horas. Se la recibe estable en la Unidad de Cuidados Intensivos, sin apoyo de aminas. La inmunosupresión seleccionada fue ciclosporina neoral (CyA) en dosis de 10 mg/kg/día, y metilprednisolona en dosis decrecientes. Asociamos además meropenem a una dosis de 1 g c/8 horas como tratamiento empírico por la colangitis previa y ganciclovir en dosis de 5 mg/kg c/12 horas, como profilaxis para la infección por citomegalovirus, al ser ella receptor negativo para IgG y el donante, seropositivo. Los estudios complementarios de interés se muestran en la tabla 1.

Al cuarto día de recibido el trasplante, con evolución clínica y analítica normal, hace un episodio de convulsión tonicoclónica generalizada. Al quinto día repite el cuadro convulsivo en dos ocasiones.

Tomando en cuenta que los niveles de CyA al día tercero fueron de 400 ng/dl se interpreta como toxicidad por CyA y se suspende

este fármaco, instaurándose tratamiento con micofenolato sódico 720 mg cada 12 horas y un suplemento de sulfato de magnesio.

Al sexto día la paciente estaba consciente y orientada, pero con debilidad de los miembros compatible con cuadriparesia espástica, además de presentar *clonus* agotable de ambos pies, hiperreflexia osteotendinosa generalizada y ecolalia. Manifestaba cefalea y visión borrosa. Las pupilas estaban dilatadas pero reactivas a la luz y no existía rigidez de nuca. Ese día presentó otro cuadro convulsivo.

Se le indica tomografía computarizada de cráneo no contrastada, que informa: extensa área hipodensa, que ocupa ambos lóbulos occipitales en forma simétrica, pudiendo estar en relación con edema. Existen lesiones de iguales características a nivel frontal. Disminución de las circunvoluciones cerebrales (figura 1).

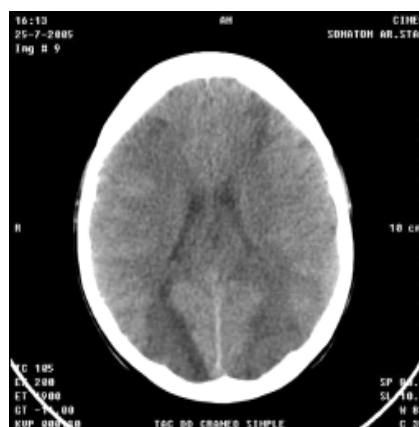


Figura 1

Se realiza punción lumbar, demostrándose ausencia de células, proteínas en 0.5 g/l y glucosa en 3.49 mmol/l.

Al séptimo día se le realiza una resonancia magnética de cráneo que informa: extensas áreas hiperintensas en los pulsos T2

Tabla 1.

| | día 0 | día 1 | día 2 | día 3 | día 4 | día 5 | día 6 | día 7 | día 8 | día 9 | día 10 |
|-----|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|--------|
| TGO | 471 | 382 | 104 | 36 | 113 | 19 | 20 | 117 | 205 | 155 | 270 |
| TGP | 361 | | 213 | 116 | 90 | 70 | 56 | 163 | 379 | 341 | 389 |
| GGT | 180 | 170 | 145 | 117 | 117 | 124 | 110 | 409 | 687 | 576 | 505 |
| FAL | 482 | 446 | 376 | 269 | 240 | 216 | 186 | 244 | 353 | 297 | 400 |
| BIL | 140 | 120 | 119 | 76 | 61 | 68 | 56 | 66 | 90 | 134 | 142 |
| ALB | 16 | 17 | 20 | 17 | 26 | 26 | 22 | 34 | 35 | 26 | 20 |
| CRE | 43 | 37 | 45 | 53 | 63 | | 39 | | 45 | 39 | 37 |
| GLU | 7.9 | 7.6 | 7.2 | 5.9 | 6.1 | 7.7 | 5.3 | | | | 4.6 |
| CT | 4.3 | 4.1 | 4.4 | 3.6 | 3.6 | 3.5 | 3.6 | 3.9 | 3.5 | | 3.4 |
| Na | 139 | | 140 | 138 | 138 | 133 | 138 | 130 | | | 137 |
| Mg | 0.80 | | 1.09 | 0.83 | 0.81 | 0.75 | 1.05 | 0.82 | 1.18 | 0.78 | |
| Hb | 11.2 | 11.4 | 12.7 | 10.6 | 11.5 | 12.1 | 11.4 | | | | 11.8 |
| TP | 17 | 22.3 | 16 | 18.8 | 13.9 | 14.5 | 18.4 | 17 | 14.3 | | |

Participaron en la investigación: Leonel González Rapado, Jefe de Servicio de Trasplante Hepático; José C. Ugarte Suárez, Subdirector Médico; Julio C. Hernández Perera, Jefe de Servicio de Trasplantes, Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas, Ciudad Habana, Cuba.

TGO: transaminasa glutámico oxalacético (U/l); TGP: transaminasa glutámico pirúvica (U/l); GGT: gamma glutamil transpeptidasa (U/l); FAL: fosfatasa alcalina (U/l); BIL: bilirrubina total (mmol/l); ALB: albúmina (g/l); CRE: creatinina (mmol/l); GLU: glucemia (mmol/l); CT: colesterol total (mmol/l); Na: sodio sérico (mEq/l); Mg: magnesio sérico; Hb: hemoglobina (g/l); TP: tiempo de protombina (control 13).

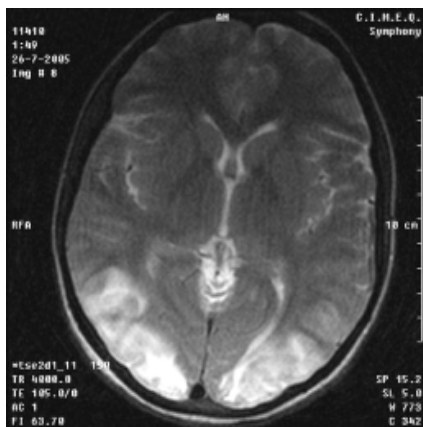


Figura 2

que ocupan las zonas cortical y subcortical de las regiones temporooccipitales de ambos hemisferios cerebrales (figura 2).

Al décimo día de evolución, cinco días después de haberse interrumpido el suministro de CyA, la mejoría clínica es ostensible. La paciente estaba asintomática, con resolución de la cuadriparesia, sin *clonus* y reflectividad osteotendinosa normal.

En su evolución posterior el cuadro neurológico tuvo recuperación total. Sin embargo, paralelamente a la mejoría neurológica se presentó un episodio de rechazo celular agudo resistente al uso de esteroides, por lo que comenzamos nuevamente con tratamiento inmunosupresor, pero en esta ocasión con tacrolimus en dosis de 2 mg c/12 horas, sin que las manifestaciones neurológicas recurriesen.

El diagnóstico fue leucoencefalopatía posterior reversible por uso de ciclosporina.

■ Discusión

La leucoencefalopatía posterior reversible (LPR) fue descrita por Hinchey y col. en un trabajo publicado en *New England Journal of Medicine* en 1996. Los autores presentaron una serie de 15 pacientes que presentaron un síndrome reversible, caracterizado

por cefalea, función mental alterada, convulsiones y pérdida de visión, asociado con estudios imagenológicos de leucoencefalopatía, predominantemente posterior. En cuanto a la etiología, 8 pacientes habían recibido tratamiento inmunosupresor, cuatro de ellos con CyA, y tres con tacrolimus. En otros siete el síndrome neurológico estuvo asociado con cifras elevadas de tensión arterial (tres eclampsias y cuatro encefalopatías hipertensivas). Los 15 pacientes resolvieron la sintomatología neurológica en dos semanas al retirar el fármaco inmunosupresor o instaurar tratamiento antihipertensivo.⁴

Como mecanismo fisiopatológico de esta entidad ha sido invocado un síndrome de fuga capilar cerebral relacionado con hipertensión arterial, retención de fluidos y posible efecto citotóxico de los anticalcineurínicos en el endotelio vascular.^{4,5} La sustancia blanca, al estar compuesta por tractos de fibras mielinizadas en una matriz celular de células gliales, arteriolas y capilares, es más susceptible a la acumulación de líquido en el espacio extracelular; siendo ésta la causa del compromiso principal de la sustancia blanca.⁶

La hipótesis que explica la mayor aparición de lesiones en las regiones posteriores es el menor tono de inervación simpática de la circulación posterior.⁷

Más recientemente se ha cuestionado el término LPR, por no ser la afección privativa de la sustancia blanca, participar otras áreas del cerebro, y haberse descrito casos con sintomatología persistente.⁵

El diagnóstico se realiza por las manifestaciones clínicas y los hallazgos imagenológicos,⁸ en la tomografía las lesiones descritas son hipodensas, simétricas y con predominio parietal-occipital. En imágenes de resonancia magnética las lesiones son hiperintensas en T2 y *flair*.⁵ En el caso de la neurotoxicidad por CyA se plantean como factores favorecedores la presencia de hipocolesterolemia, hipomagnesemia, el uso de dosis altas de esteroides y niveles elevados del fármaco.³

En conclusión, la leucoencefalopatía posterior reversible por uso de anticalcineurínicos es una complicación potencial del trasplante hepático. Su rápido reconocimiento permitirá la mejor conducta: la supresión del fármaco implicado.

Los autores no manifiestan «conflictos de interés».

Bibliografía

1. Abdo A, González L, López O, Pérez JB, Castellanos R, Gómez F y col. Factores predictivos de las complicaciones neurológicas en el post trasplante hepático inmediato: Experiencia en el Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas de Cuba. *Rev Neurol* 2003; 33.
2. Moreno E, Gómez SR, González I, Loinaz C, García J, Pérez A y col. Neurologic complications in liver transplantation. *Acta Neurol Scand* 1993; 87:25-31.
3. Vogt DP, Lederman RJ, Carey WD, Broughan TA. Neurologic complications of liver transplantation. *Transplantation* 1988; 45:1057-1061.
4. Hinchey J, Chaves C, Appignani B, Breen J, Pao L, Wang A y col. A reversible posterior leukoencephalopathy syndrome. *N Engl J Med* 1996; 334:494-500.
5. Alurralde AM, Di Egidio M, Saizar R, Consalvo D, Villa AM. Leucoencefalopatía posterior reversible: descripción de un caso y revisión de la fisiopatología basada en hallazgos neurorradiológicos. *Rev Neurol* 2004; 38:541-544.
6. Teive H, Brandi I, Camargo C, Bittencourt M, Bonfim C y col. Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome associated with bone marrow transplantation. *Arq Neuro-Psiquiatr* 2001; 59(3B).
7. Primavera A, Audenino D, Mavilio N, Cocito L. Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome in systemic lupus and vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2001; 60:534-537.
8. Cherylee WJ. Neurologic complications of critical illness and transplantation. *Current Opinion in Critical Care* 1999; 5(2):112.