

Manejo clínico del síndrome coronario agudo sin elevación del ST

Servicio de Cardiología, Fundación Hospital Alcorcón, Madrid, España



Artículo breve escrito por el autor para la edición en papel. El artículo amplio se publica en www.siic.com



Dra. Julia Jiménez Valtierra

Especialista de Área de Cardiología, Servicio de Cardiología, Fundación Hospital Alcorcón, Madrid, España.

En colaboración con Elena Batlle López y Elena España Barrio (Especialistas de Área), y Lorenzo López Bescós (Jefe de la Sección Cardiología), del Servicio de Cardiología, Fundación Hospital Alcorcón.

(viene de portada)

Las recomendaciones para el manejo clínico que utilizamos se basan en la clasificación extensamente difundida de los consensos del *American College of Cardiology/American Heart Association*, estructurada en las siguientes clases:

- **Clase I.** Hay evidencia indiscutible de que el tratamiento o procedimiento es eficaz.
- **Clase II.** La evidencia de la efectividad del tratamiento o procedimiento es discutible.
 - **Clase IIa.** En general la evidencia está a favor de la utilidad.
 - **Clase IIb.** La utilidad está menos fundamentada por la evidencia.
- **Clase III.** Hay evidencia de que el tratamiento o procedimiento no es útil.

Manejo del SCASEST en medio extrahospitalario

Ante la sospecha de isquemia miocárdica en medio extrahospitalario, sobre todo si los síntomas aparecen en reposo, son prolongados o conllevan inestabilidad hemodinámica, se debe conseguir lo antes posible acceso a monitorización y desfibrilación cardíaca (Clase I),^{3,5} y realizar un electrocardiograma (ECG) de doce derivaciones (Clase I).

Mientras se consigue esto y el paciente es trasladado de forma urgente a un centro hospitalario, permanecerá en reposo bajo vigilancia clínica, administrándosele, si es posible: (a) oxigenoterapia, (b) 75 a 325 mg de ácido acetilsalicílico (AAS) si no hay contraindicación y (c) nitratos sublinguales salvo hipotensión asociada. Si es factible, se canalizará también una vía venosa para tratamiento y estabilización hemodinámica si fuera necesario, y según las circunstancias también puede requerirse la administración de opiáceos. En ningún caso estas medidas deben retrasar el traslado.

Manejo del SCASEST en urgencias

Objetivos. Los objetivos del manejo del SCASEST en Urgencias son el diagnóstico rápido y la estadificación pronóstica a través de la clínica, el ECG y los marcadores de daño miocárdico, lo que permite decidir la terapéutica más apropiada en cada caso y, si el paciente cumple criterios de ingreso, el lugar más adecuado.

Clasificación pronóstica. La clasificación que proponemos divide a los pacientes con diagnóstico de SCASEST en tres grupos de riesgo con diferente pronóstico y manejo terapéutico.²

- **Grupo de alto riesgo.** Enfermos que presentan al menos uno de los siguientes criterios: angina que origina inestabilidad hemodinámica (hipotensión, shock, insuficiencia mitral o insuficiencia cardíaca), angina recurrente a pesar de tratamiento adecuado, alteración del ST superior a 1 mV durante la crisis o persistencia de las alteraciones de la repolarización una vez que cedió el angor,⁵⁻⁸ angina posinfarto,⁹ angor con arritmias ventriculares graves asociadas o con disfunción sistólica del ventrículo izquierdo, y angina con elevación marcada de troponina (niveles de troponina T o I superiores a 10 veces su valor de referencia).^{10,11}
- **Grupo de riesgo intermedio.** Los enfermos presentan al menos uno de los siguientes factores de riesgo, pero ninguno de los del apartado anterior: angina de reposo con inversión de la onda T en varias derivaciones o descenso de ST de menos de 1 mm,

angina de reposo y/o prolongada con cambios ECG 24 a 48 horas antes, angina en pacientes con antecedentes de IAM, revascularización coronaria, vasculopatía periférica^{12,13} o cerebrovascular, diabetes mellitus o edad superior a 70 años, angina con elevación moderada de troponina.^{10,11}

- **Grupo de riesgo bajo.** Los pacientes no presentan ninguno de los criterios anteriormente mencionados.

Tratamiento. Una vez que el paciente llega a Urgencias, se debe conseguir rápida recepción y clasificación clínica, con acceso inmediato a un desfibrilador y realización de un ECG de 12 derivaciones. Si se confirma el diagnóstico de SCASEST, se debe iniciar tratamiento para alivio del dolor y la isquemia miocárdica. Con ese fin están indicados:

- Oxigenoterapia, si la saturación es menor de 90% y durante las crisis de angor (Clase I).
- Administración de nitratos, si no existe hipotensión o bradicardia, inicialmente por vía sublingual y, si persiste la clínica, por vía intravenosa (Clase I).
- Si lo anterior no es suficiente, administración de opiáceos (cloruro mórfico en dosis repetidas sin sobrepasar los 10 a 15 mg) (Clase I).
- Si no se han administrado previamente, y salvo contraindicación, se administrarán 75 a 325 mg de AAS por vía oral.^{14,16}

Ingreso. Los pacientes con diagnóstico de SCASEST y criterios de alto riesgo requieren ingreso en un área con disponibilidad de monitorización ECG continua (Unidad Coronaria o similares) (Clase I). Los de riesgo intermedio también requieren ingreso, pero éste puede hacerse en un área de hospitalización convencional asistida por personal entrenado en el manejo de estos enfermos y sus complicaciones. Los pacientes de bajo riesgo, con clínica sugerente de SCASEST pero sin alteración ECG asociada, pueden permanecer en Urgencias o ser trasladados a una Unidad de Dolor Torácico para dosajes seriados de niveles de enzimas y ECG durante 12 a 24 horas. Si en este tiempo permanecen asintomáticos y con determinaciones seriadas de daño miocárdico (CPK-MB, troponina) y ECG normales, el paciente puede ser tratado de manera ambulatoria.^{17,18} Si existe disponibilidad en el centro, se realizará un test de detección de isquemia negativo previo al alta.

Manejo del SCASEST en la Unidad Coronaria

El manejo adecuado de los pacientes con SCASEST en la Unidad Coronaria es esencial para la reducción de la comorbilidad asociada al síndrome.

Medidas generales

Todas las medidas enumeradas a continuación son recomendaciones de Clase I:

- Monitorización ECG continua durante el ingreso del paciente en esta unidad.
- ECG diario y siempre que el paciente presente angina o cualquier deterioro de su situación clínica previa.
- Determinaciones de enzimas cardíacas cada 8 horas durante las primeras 24 horas de ingreso (en todos los pacientes), que se prolongarán en caso de alteración de los valores o recurrencia de la clínica. También se les realizará una analítica con

hemograma, coagulación y bioquímica. Si no se dispone de datos previos sobre el perfil lipídico, se recomienda la determinación de colesterol, sus fracciones y triglicéridos en las primeras 24 horas.

- Rx de tórax (a todos los pacientes).
- El enfermo permanecerá en reposo absoluto hasta transcurridas 12 horas del último cuadro de angor.
- Introducción progresiva de una dieta cardiosaludable en ausencia de otras patologías que requieran dietas específicas.
- Tratamiento ansiolítico y laxante.
- El manejo de las crisis de angina se hará según lo referido en el apartado anterior (Manejo del SCASEST en Urgencias).

Tratamiento farmacológico

1. Tratamiento antiagregante

1.1. **Ácido acetilsalicílico (AAS).** Su eficacia en la reducción del riesgo de muerte e infarto en los pacientes con SCASEST está sobradamente probada;^{14-16,19-20} por lo tanto, todos los pacientes con esta patología deben recibir, salvo contraindicación, 75 a 325 mg de AAS por vía oral diariamente.

1.2. **Clopidogrel y ticlopidina.** El clopidogrel es un nuevo fármaco de la familia de la tienopiridinas. Aunque no ha sido comparada su eficacia en el SCASEST con la del AAS, asumiendo los resultados beneficiosos en prevención secundaria del estudio CAPRIE²¹ se recomienda su uso en pacientes con intolerancia a AAS (Clase I). Se administra una dosis de carga de 300 mg seguida de 75 mg diarios por vía oral.

En cuanto a la combinación de AAS y clopidogrel, su efectividad en la reducción de la mortalidad, IAM o accidente cerebrovascular (ACVA) a los 9 meses fue demostrada en el estudio CURE;^{22,23} aparentemente, los grupos más beneficiados son los de moderado y bajo riesgo, por lo que en ellos está recomendada su utilización conjunta (Clase I).

Respecto del efecto del clopidogrel en enfermos con SCASEST que reciben revascularización percutánea, el subestudio PCI-CURE²³ demostró reducción significativa de IAM e isquemia refractaria con su uso previo a la intervención, y reducción de la mortalidad y el IAM con su administración durante los 30 días siguientes al procedimiento. El clopidogrel está por tanto indicado en todos los pacientes antes de la intervención coronaria, siempre que no estén bajo tratamiento con fármacos anti-IIb IIIa, sobre todo si durante éste se implanta un stent (Clase I).²⁴ A partir de transcurridos 30 días de la angioplastia, la administración de clopidogrel no está justificada (Clase IIb). La ticlopidina es otra tienopiridina de demostrada eficacia en la reducción de la incidencia de muerte e IAM en el SCASEST,²⁵ pero con peor perfil de tolerancia que el clopidogrel. Actualmente está recomendado su uso (250 mg cada 12 horas por vía oral) en pacientes que presentan el síndrome y tengan contraindicado el uso de AAS (Clase I).

1.3. **Fármacos anti-IIb IIIa.** Abciximab, eptifibatide, tirofiban y lamifiban son los cuatro fármacos cuyo uso ha sido estudiado en el SCASEST. En general, se han administrado junto con AAS y heparina no fraccionada intravenosa, y actualmente está en estudio la viabilidad de su asociación a heparinas de bajo peso molecular. Los resultados en este sentido parecen prometedores.²⁶⁻²⁸

Eptifibatide. En el estudio PURSUIT²⁹ se comparó la eficacia del eptifibatide vs. placebo en combinación con el tratamiento convencional con AAS y heparina sódica intravenosa. La triple terapia consiguió reducción significativa de la muerte y el IAM a los 3 y 30 días, y a los 6 meses. En el análisis por subgrupos, los pacientes de mayor riesgo y los que recibieron revascularización precoz fueron los más beneficiados. El eptifibatide está, por tanto, recomendado en pacientes con SCASEST de alto riesgo que van a recibir revascularización percutánea en las siguientes 48 horas (Clase I). En caso de pacientes de alto riesgo que no van a ser revascularizados precozmente, la indicación es Clase IIa. Si los pacientes no son de alto riesgo, la recomendación es Clase IIb. En pacientes mayores de 80 años no está indicado su uso por aumento del riesgo de hemorragia mayor (Clase III).³⁰

Tirofiban. El estudio PRISM-PLUS³¹ evaluó la efectividad de la combinación de tirofiban y AAS con heparina sódica, o sin ella, en pacientes con SCASEST de alto riesgo. Sólo la triple terapia consiguió reducción significativa en la incidencia de muerte, IAM e isquemia recurrente a los 7 y 30 días, y a los 6 meses, pero dicho efecto se centraba fundamentalmente en pacientes con

revascularización precoz, sin ser tan evidente en el resto. La indicación de tratamiento con tirofiban en combinación con AAS y heparina sódica es de Clase I para pacientes de alto riesgo sometidos a revascularización precoz, de Clase IIa para los pacientes de alto riesgo que no van a ser revascularizados precozmente, y de Clase IIb en pacientes de moderado y bajo riesgo.³²

Lamifiban. Los estudios PARAGON³³ y PARAGON B³⁴ no han encontrado beneficio en el tratamiento del SCASEST con lamifiban, por lo que su uso está contraindicado (Clase III).

Abciximab. Tras los resultados del GUSTO IV ACS,³⁵ en el que los pacientes con SCASEST a quienes se administraba abciximab y no se realizaba revascularización percutánea precoz tuvieron evolución desfavorable, no está indicado el tratamiento con abciximab en tales pacientes si esto no se asocia con la realización de una angioplastia coronaria (Clase III).

Elección del fármaco anti-IIb IIIa en pacientes con SCASEST que van a ser sometidos a intervención coronaria. Aunque tanto el abciximab³⁶⁻³⁹ como el tirofiban^{40,41} o el eptifibatide⁴² han demostrado su eficacia en el intervencionismo en el contexto del SCASEST, la evidencia favorece al abciximab.⁴³ Las recomendaciones del tratamiento con anti-IIb IIIa en la intervención coronaria en el SCASEST serían las siguientes:

- Si la angioplastia coronaria va a ser realizada en las primeras 4-6 horas, se recomienda no iniciar el tratamiento con el anti-IIb IIIa hasta ver el resultado de la coronariografía.
- Si el paciente es de riesgo elevado y la coronariografía demuestra lesión coronaria susceptible de angioplastia, se iniciará tratamiento con abciximab (Clase I), que se mantendrá 12 horas, o en su defecto con eptifibatide (Clase IIa).
- En caso de pacientes de alto riesgo pero con anatomía desfavorable para revascularización percutánea, se puede iniciar tratamiento con tirofiban o eptifibatide.
- Si la angioplastia no es factible en las primeras horas, se iniciará tratamiento con eptifibatide o tirofiban; se intentará realizar el procedimiento lo antes posible, y manteniendo en tratamiento durante 18 a 24 horas tras éste si se llega a realizar angioplastia.
- Si el paciente es de alto riesgo pero la anatomía coronaria no permite la revascularización percutánea, se recomienda continuar con el anti-IIb IIIa ya iniciado.

2. Tratamiento anticoagulante

2.1. **Heparina no fraccionada.** La administración de heparina intravenosa en el SCASEST se asocia con reducción en la mortalidad, el IAM y la angina refractaria,⁴⁴ por lo que su recomendación es Clase I. La dosis consiste en un bolo de 5 000 a 7 500 U seguido de una infusión de 10 U/kg/h que mantenga un APTT 1.5-2 veces el control.

2.2. Heparinas de bajo peso molecular.

Enoxaparina. Los estudios ESSENCE^{45,46} y TIMI 11B^{46,47} compararon la efectividad de la enoxaparina, en dosis de 1 mg/kg/12 horas administrada por vía subcutánea, con la heparina intravenosa a dosis convencionales en pacientes con AI e IAM sin elevación del ST. El tratamiento se mantuvo sólo durante la fase aguda en el ESSENCE, mientras que en el TIMI 11B hubo una segunda fase de tratamiento ambulatorio con enoxaparina hasta el día 43 de evolución. Ambos estudios mostraron reducción significativa en la incidencia combinada de muerte, IAM, angina recurrente o necesidad de revascularización urgente en los tratados en fase aguda con la enoxaparina, sin apreciarse beneficio adicional con el mantenimiento de la terapia a largo plazo. La enoxaparina está indicada, por tanto, en el tratamiento del SCASEST en fase aguda (Clase I), pero no está indicado su uso prolongado (Clase III).

Dalteparina. El uso prolongado de dalteparina (120 U/kg/12 h) y la eficacia de su administración aguda con respecto a la heparina intravenosa en el SCASEST han sido evaluados en los estudios FRIC⁴⁸ y FRICS II.⁴⁹ En ninguno de ellos se observaron diferencias significativas entre ambos tratamientos, por lo que se puede concluir que la dalteparina es al menos tan eficaz como la heparina sódica en el tratamiento del SCASEST. Su administración en fase aguda se considera indicación de Clase I.

Nadroparina. Tras el estudio FRAXIS,⁵⁰ la nadroparina en la fase aguda del SCASEST ha probado ser tan efectiva como la heparina intravenosa en reducir la incidencia de muerte, IAM o angina recurrente. Por lo tanto, su uso en esta fase se considera como indicación Clase I. Por el contrario, no está indicado el tratamien-

to prolongado (Clase III).

2.3. **Inhibidores directos de la trombina.** Tanto la hirudina como el hirulog parecen aportar un beneficio similar a la heparina intravenosa en la reducción de la mortalidad y el IAM;⁵¹ sin embargo, dados los altos costos y la alta incidencia de hemorragias mayores asociadas, la recomendación de su uso es Clase IIa.

3. Tratamiento antianginoso

3.1. **Nitratos.** Su uso constituye indicación Clase I para el control de la angina y la insuficiencia cardíaca (IC).

3.2. **Betabloqueantes.** Su utilización se aconseja en todos los pacientes con SCASEST salvo presencia de contraindicaciones (Clase I).^{5,52} No están indicados en caso de angina vasoespástica con coronarias normales (Clase III).⁶⁶

3.3. **Calcioantagonistas.** Los calcioantagonistas son los fármacos de elección para el tratamiento de la angina vasoespástica con/sin enfermedad coronaria asociada en caso del verapamilo y diltiazem, y sólo si no existe enfermedad coronaria en caso de las dihidropiridinas (Clase I). El verapamilo y el diltiazem son también considerados el tratamiento de elección en caso de pacientes con SCASEST con contraindicación para el tratamiento betabloqueante (Clase I), siempre que no existan datos de disfunción sistólica de VI, en cuyo caso están contraindicados (Clase III).^{53,54} El diltiazem ha demostrado ser útil en mejorar el pronóstico de los pacientes con IAM no Q sin disfunción ventricular (Clase IIa).^{54,55} Las dihidropiridinas, especialmente las formulaciones de acción rápida, están contraindicadas en mono-terapia para el tratamiento del SCASEST (Clase III),^{56,57} aunque su combinación con los betabloqueantes es útil para el control de la angina (Clase IIa).^{58,59}

Indicaciones de coronariografía

Se han publicado varios estudios en los que se compara una estrategia invasiva frente al manejo conservador en el SCASEST. Los estudios realizados en la época anterior al empleo del *stent* y de los anti-IIb IIIa^{60,61} no evidenciaron ningún beneficio con el tratamiento invasivo. Los más recientes,⁶²⁻⁶⁴ sin embargo, han probado mejor evolución a corto y largo plazo en el brazo de tratamiento invasivo, con reducción de la incidencia de muerte, IAM o reingreso por SCA. Esto es especialmente acusado en aquellos pacientes de mayor riesgo, como los que presentan alteraciones ECG o elevación de los marcadores de daño miocárdico. Según lo anterior, las indicaciones de coronariografía serían las siguientes:

- SCASEST complicado (por ejemplo, angina recurrente o refractaria, angina posinfarto, IC asociada, insuficiencia mitral isquémica por disfunción del músculo papilar) (Clase I).
- SCASEST de alto riesgo (alteraciones ECG o elevación de marcadores de daño miocárdico). En estos casos, la realización de la coronariografía se hará si es posible en las primeras 24 a 48 horas (Clase I).

Manejo del SCASEST en el Servicio de Cardiología

Después que el paciente permanece asintomático 24 a 36 horas en la Unidad Coronaria, puede ser trasladado al Servicio de Cardiología. Durante su estancia en dicha área los objetivos serán: la confirmación del diagnóstico de SCA en los casos de pacientes procedentes de Urgencias, la vigilancia para detectar la aparición de la isquemia u otras complicaciones, la realización de pruebas de estratificación pronóstica, la valoración de la indicación de realizar una coronariografía con vistas a revascularización miocárdica posterior y el inicio de tratamiento específico para el control adecuado de los factores de riesgo coronario y de la cardiopatía.

Medidas generales

- **Monitorización ECG.** Indicada, si está disponible, en los pacientes que durante la fase aguda presentaron arritmias graves (Clase I), en pacientes con angina vasoespástica (Clase IIa) o durante las primeras 24 horas después de la clínica (Clase IIb). No está indicada la monitorización de pacientes asintomáticos durante más de 48 horas o en pacientes de bajo riesgo (Clase III).
- **Oxigenoterapia.** Solamente estaría indicada en caso de recurrencia de la angina o si existiera IC o hipoxemia (Clase I).
- **Reposo absoluto.** Sólo estaría indicado en caso de recurrencia del angor (Clase I).
- **Dieta.** Se pautará una dieta cardiosaludable en ausencia de otra patología que requiera dieta específica.

- **ECG.** Será realizado un registro ECG siempre que el paciente presente angor o se produzca deterioro de su situación clínica. También será realizado antes del alta (Clase I).

Tratamiento farmacológico

1. Tratamiento antiagregante

Las indicaciones de AAS, ticlopidina o clopidogrel son las mismas que las mencionadas en el apartado anterior (Manejo del SCASEST en la Unidad Coronaria). Dado que los pacientes ingresados en el servicio de Cardiología deben estar estables, no existe indicación de tratamiento con fármacos anti-IIb IIIa (Clase III).

2. Tratamiento anticoagulante

2.1. **Heparina no fraccionada.** Generalmente se mantiene 48 horas, salvo que el paciente presente recurrencia del angor. No está indicada si el paciente está estabilizado o en caso de angina de bajo riesgo.

2.2. **Heparinas de bajo peso molecular.** Se mantienen durante el ingreso (3 a 6 días); no se indican en tratamiento al alta (Clase III).

2.3. **Inhibidores directos de la trombina.** No está indicado su uso en esta fase (Clase III).

3. Tratamiento antianginoso

3.1. **Nitratos.** Las indicaciones de su uso intravenoso ya han sido mencionadas. Su administración por vía oral o tópica estaría indicada mientras se suspende la perfusión de nitratos intravenosos para evitar el efecto rebote,⁶⁵ y en pacientes con SCASEST ya estabilizados (Clase I).

3.2. **Betabloqueantes y calcioantagonistas.** Se mantienen las indicaciones referidas en el apartado anterior (Manejo del SCASEST en la Unidad Coronaria).

Estadificación pronóstica

- En todos los pacientes diagnosticados de SCASEST se deberá valorar la función sistólica del ventrículo izquierdo mediante ecografía o ventriculografía isotópica.⁶⁷ La presencia de disfunción sistólica moderada o severa será indicación de la realización de una coronariografía con vistas a revascularización miocárdica.
- También deberá valorarse, en todos los pacientes que han permanecido estables 24 a 48 horas, la presencia de isquemia miocárdica mediante una técnica de estrés (ergometría, estudio isotópico o ecografía de estrés). La elección de cada una de ellas dependerá de su disponibilidad en cada centro, la presencia de alteraciones de la repolarización en el ECG basal, que el paciente se encuentre en ritmo de marcapasos o presente preexcitación por WPW o su imposibilidad para deambular, entre otros.

Indicaciones de coronariografía

Aparte de las expuestas, añadir las siguientes:

- Pacientes de bajo riesgo pero con pruebas de detección de isquemia positivas (severamente positivas, indicación Clase I; no severamente positivas, indicación Clase IIa) o bien presencia de disfunción ventricular izquierda (Clase I).
- Aunque en este punto las opiniones varían, generalmente se recomienda la realización directa de coronariografía en aquellos pacientes con dos o más factores de riesgo intermedio, si bien el procedimiento puede demorarse (promedio 4 días).

Alta

Siempre que el paciente no necesite revascularización quirúrgica, puede ser dado de alta tras permanecer asintomático al menos 48 horas y si los test de detección de isquemia y la función sistólica de ventrículo izquierdo son normales. Los pacientes sometidos a angioplastia coronaria podrán ser dados de alta 24 a 48 horas tras el procedimiento si no hay complicaciones.

Recepción: 31/10/2002 - Aprobación: 29/11/2002

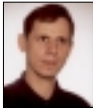
Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2003



Más información en www.siicsalud.com: dirección de correspondencia, bibliografía, resumen, abstract y patrocinio.

Vacunación de individuos que padecen hepatitis C crónica contra la hepatitis A y la hepatitis B

Departamento de Medicina Familiar y Atención Comunitaria,
Academia Médica de Bialystok, Bialystok, Polonia



Dr. Slawomir Chlabicz

Profesor Asistente, Departamento de Medicina Familiar y Atención Comunitaria, Academia Médica de Bialystok, Bialystok, Polonia.

En los pacientes con hepatitis C crónica, la coinfección por virus A o B puede tener consecuencias negativas, por lo que se recomienda la vacunación preventiva contra estos últimos virus.

Introducción

Cerca de 170 millones de personas se encuentran infectadas por el virus de la hepatitis C (HCV) en todo el mundo.¹ El virus se transmite principalmente por exposición percutánea a sangre y las fuentes más importantes de infección registradas son la aplicación intravenosa de drogas, el tratamiento con hemoderivados antes de 1990 a 1992 (momento en el que se introdujo la detección de HCV en los bancos de sangre en la mayoría de los países) y la exposición a pinchazos con agujas.² La transmisión de la madre al feto o al niño es posible pero ocurre con baja eficiencia (cerca del 5%).³ La transmisión sexual del HCV entre parejas monogámicas es rara, pero es más frecuente en individuos con múltiples parejas sexuales. Las personas infectadas por HCV pueden no tener factores de riesgo obvios. Algunas pueden no haber admitido el uso de drogas ilícitas en el pasado, como se demostró en un estudio de anticuerpos anti-HCV entre donantes de sangre de los Estados Unidos.⁴ Sin embargo, muchas de esas personas probablemente hayan estado expuestas inadvertidamente a sangre o hemoderivados contaminados.

En la mayoría de los pacientes con hepatitis C el curso clínico de la enfermedad es lentamente progresivo. Se ha estimado que cerca del 20% de esos pacientes desarrollan cirrosis en el lapso de 10 a 20 años y pueden morir de sus complicaciones, pero la mayoría tiene una duración de vida normal.⁵ Las coinfecciones con otros virus, tales como el virus de la hepatitis A (HAV), el virus de la hepatitis B (HBV) y el virus de inmunodeficiencia humana (HIV), son algunos de los factores que influyen sobre el curso de la hepatitis C crónica. Se ha recomendado vacunar contra el HAV y el HBV a los pacientes con hepatitis C y a todas las personas con enfermedad hepática crónica.⁶⁻⁸

Hepatitis C crónica y riesgo de infección por HAV

El HAV es un virus ARN no envuelto que se excreta por heces y es transmitido principalmente por vía fecal-oral. En raras ocasiones la infección por HAV puede ser adquirida por vía parenteral, y se han descrito brotes entre los usuarios de drogas inyectables y los receptores de factores de la coagulación.^{9,10} Hasta el momento no hay evidencias de que los pacientes con hepatitis C tengan un mayor riesgo de adquirir hepatitis A. En nuestro estudio demostramos que la prevalencia de anticuerpos IgG contra el HAV (marcadores de infección previa) es similar en individuos con hepatitis C que en la población en general.¹¹ Sin embargo, algunos subgrupos, como los adictos a drogas intravenosas, pueden tener un riesgo de exposición al HAV mayor al promedio. La elevada prevalencia de HAV entre estos últimos puede ser el resultado del uso de agujas contaminadas con HAV, pero es más probable que refleje simplemente menor nivel de higiene. Esta hipótesis se ve sustentada por los resultados de un estudio efectuado por Villano y colaboradores,¹² quienes no hallaron correlación entre la presencia de anticuerpos anti-HAV y la duración del uso de drogas. Además, la presencia de esos anticuerpos en los adictos no correlacionó con la infección por HBV o HCV. Otro grupo con un riesgo posiblemente mayor de infecciones por HCV y HAV son los homosexuales. Se han registrado varios brotes de infección por HAV entre homosexuales masculinos, especialmente en aquellos que han tenido prácticas sexuales de alto riesgo como la relación oral-anal.^{13,14} Sin embargo, el riesgo de infección por HAV entre los hombres homosexuales puede estar declinando como consecuencia de una mayor adherencia a prácticas sexuales más seguras. Esto ha sido demostrado por estudios recientes que hallaron frecuencia similar de anticuerpos contra HAV en los homosexuales y los heterosexuales de España e Italia.^{15,16}

El curso de la hepatitis A en los pacientes con hepatitis C

La hepatitis A aguda se presenta usualmente como una enfermedad autolimitada y sigue un curso benigno con recuperación total. La tasa global de fatalidad es baja, estimada entre 0.14% y



Artículo breve escrito por el autor para la edición en papel. El artículo amplio se publica en www.siicsalud.com



Sociedad Iberoamericana de Información Científica

Salud(i)Ciencia es una publicación de SIICS

Director Editorial
Rafael Bernal Castro

Dirección Científica
Dr. Marcelo Corti

Información adicional en www.siicsalud.com

Artículo breve escrito por el autor para la edición en papel. El artículo amplio se publica en www.siicsalud.com

Programa SIIC de Educación Médica Continuada (PEMC-SIIC)

Consejo Superior

<http://www.siicsalud.com/main/siiconsu.htm>

Eliás N. Abdala, Miguel Aievato, Arturo Arrighi, Laura Astarloa, Eduardo M. Baldi, Michel Batlouni, Pablo Bazerque, Carlos Bertolasi, Alfredo Buzzi, Rafael Castro del Olmo, Juan C. Chachques, Reinaldo Chacón, Marcelo Corti, Carlos Crespo, J. G. de la Garza, Blanca Díez, Bernardo Dosoretz, Ricardo Drut, Juan Enrique Duhart, Miguel Falasco, Germán Falke, Pedro Figueroa Casas, Jorge García Badaracco, Estela Giménez, David Grinspan, Carlos Guruchari, Vicente Gutiérrez Maxwell, Alfredo Hirshon Prado, Rafael Hurtado, León Jaimovich, Silvia Jovtis, Miguel A. Largaia, Antonio Lorusso, Néstor P. Marchant, Olindo Martino, Carlos A. Mautalen, Pablo Mazure, José María Méndez Ribas, Armando F. Mendizabal, A. Monchablon Espinoza, Oscar Morelli, Amelia Musacchio de Zan, Roberto Nicholson, Rodolfo Sergio Pasqualini, Santiago Pavlovsky, Jorge A. Pilheu, Eduardo Pro, María Esther Río, Gonzalo Rubio, Ariel Sánchez, Familia Saúl, Elsa Segura, Fernando Silberman, Andrés Stoppani, Artun Tchoulamjan, Norberto Terragno, Roberto Tozzini, Marcelo Trivi, Máximo Valentinuzzi, Eduardo Vega, Alberto M. Woscoff, Roberto Yunes, Ezio Zufardi.

Las obras de arte han sido seleccionadas de SIIC Art Data Base:

Portada y pág. 39 - Otto Dix, «Sylvia von Harden», óleo sobre tabla, 1926; pág. 31 - Giorgio de Chirico, «La comedia romana», óleo sobre tela, 1926; pág. 32 - Fra Bartolommeo, «Cristo resucitado con los santos», óleo sobre lienzo, 1516; pág. 34 - Jean Dubuffet, «Actividad generalizada (No. 14)», técnica mixta, 1976; pág. 36 - Fernand Léger, «Los acróbatas» (detalle), óleo sobre tela, 1933; pág. 38 - Martin Klippenberger, «Sin título», óleo sobre tela, 1953; pág. 40 - Emile Bernard, «Madeleine en Bois d'Amour» (detalle), óleo sobre tela, 1888; pág. 42 - Ofelia Rodríguez, «Dying landscape in midair» (detalle), acrílico y collage, 1989; pág. 44 - Pavel Filonov, «Familia de paisanos» (detalle), óleo sobre tela, 1915; pág. 46 - Stanley Spencer, «San Francisco y las aves», óleo sobre lienzo, 1935; pág. 48 - L. S. (Lawrence Stephen) Lowry, «Salida de la fábrica» (detalle), 1930.

Redacción y Administración SIIC, Consejo superior

Avda. Belgrano 430 (C1092AAR), Buenos Aires, Argentina. Tel.: +54 11 4342 4901, admiedit@siicsalud.com
www.siicsalud.com, www.saludpublica.com

SIIC México

Carretera Federal a Cuernavaca 7144, predio Las Garzas, Col. San Miguel Xicalco, Del. Tlalpan, CP 14490, México, D. F., México. Tel. (52) 526 2415, siic.mexico@siicsalud.com

Registro Nacional de la Propiedad Intelectual. N° 206614. Hecho el depósito que establece la ley N° 11.723. Impreso en G.S. Gráfica, San Luis 540, Avellaneda, Bs. As. Tel.: 4228-6682.

Los textos de Salud(i)Ciencia han sido seleccionados de la base de datos SIIC Data Base.

Con excepción de los artículos escritos para SIIC, firmados por sus autores, las demás novedades científicas fueron resumidas objetivamente por el Los médicos redactores no emiten opiniones o comentarios sobre los artículos que resumen.

Los contenidos científicos de Salud(i)Ciencia son responsabilidad de los autores que escribieron los textos originales.

Prohibida su reproducción total o parcial.

0.3%. La mayoría de los casos fatales son consecuencia de insuficiencia hepática aguda (hepatitis fulminante). Se han asociado 2 factores al mayor riesgo de desarrollar hepatitis fulminante: la edad avanzada y la enfermedad hepática crónica. Los datos obtenidos en la epidemia de hepatitis A que tuvo lugar en Shangai en 1988 e involucró a 310 746 casos demostraron que la tasa de fatalidad general era de 0.015%, pero alcanzaba al 0.05% entre los individuos con infección crónica por HBV. Los datos obtenidos entre 1983 y 1988 por los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades de los Estados Unidos, que incluyeron 115 551 casos de hepatitis A aguda en ese país, indican una tasa general de fatalidad del 0.3%. Para los individuos con HBsAg circulante, la tasa de fatalidad fue calculada en 11.7%, es decir unas 58 veces mayor que la hallada en personas sin HBsAg. Casi el 70% de las muertes se registraron en adultos mayores de 49 años.¹⁷

Se han informado hallazgos conflictivos acerca del curso de la infección por HAV en pacientes con infección crónica por HCV. En un estudio realizado por Vento y colaboradores,¹⁸ el 41% de los pacientes con hepatitis C que se infectaron con HAV desarrollaron insuficiencia hepática aguda y el 86% de ellos murió. Otros informes no confirman el curso fatal de la hepatitis A superpuesta a la hepatitis C crónica. Leino y colaboradores no registraron muertes entre 75 adictos a drogas intravenosas que eran positivos para HCV y adquirieron hepatitis A aguda durante un brote ocurrido en Finlandia.¹⁹ Tampoco se registraron muertes en Suiza en individuos con infección aguda por HAV e infección preexistente por HCV.²⁰

Inmunogenicidad y seguridad de la vacuna contra HAV en pacientes con hepatitis C

Los datos sobre la inmunogenicidad de la vacuna contra la hepatitis A (Havrix) provienen de un gran ensayo multicéntrico internacional.²¹ La vacuna fue administrada según el esquema estándar de 1 440 unidades ELISA/ml por vía intramuscular, en 2 inyecciones con 6 meses de diferencia. Al séptimo mes la tasa de seroconversión era similar en los individuos con hepatitis C que en los controles sanos. Sin embargo, la media geométrica de los títulos (MGT) de los infectados por HCV era casi 3 veces menor que la de los controles (467 vs. 1 315 mUI/ml, $p = 0.001$). Ningún estudio publicado ha evaluado la seguridad y eficacia de la vacuna contra HAV en pacientes con enfermedad hepática avanzada. Un estudio realizado por Stark y colaboradores²² en 39 receptores de trasplante hepático demostró una respuesta adecuada a la vacuna contra HAV; las tasas de seroconversión un mes después de la segunda dosis eran del 97% y el 100% para los receptores de trasplante y los controles, respectivamente. Ambos grupos alcanzaron MGT similares (1 306 y 1 596 mUI/ml, respectivamente). Sin embargo, en la mayoría de los receptores de trasplante una dosis única de la vacuna no aseguró la protección. Esto contrasta con lo que ocurre en los individuos sanos, entre los cuales la tasa de seroconversión luego de la primera dosis suele ser superior al 90%. Los principales puntos sobre la vacunación contra HAV en los pacientes con hepatitis C son los siguientes:

- La vacunación contra HAV está recomendada en los pacientes infectados por HCV en vista del curso potencialmente grave y la alta tasa de fatalidad de la infección aguda por HAV en este grupo.
- Es recomendable la evaluación de IgG anti-HAV antes de la vacunación debido a la ocurrencia habitual de inmunidad natural (la prevalencia de anticuerpos anti-HAV se incrementa con la edad y depende del área geográfica y el grupo socioeconómico).
- Debe usarse el esquema estándar de 2 dosis con diferencia de 6 meses.
- No se recomienda la evaluación posvacunación en los pacientes con enfermedad crónica leve a moderada.

Hepatitis C crónica y riesgo de infección por HBV

Los virus HBV y HCV tienen vías de transmisión similares. La principal diferencia es la menor eficiencia de la transmisión sexual y vertical del HCV en comparación con el HBV. Algunos grupos, como los adictos a drogas intravenosas y los pacientes sometidos a hemodiálisis, suelen tener marcadores contra ambas infeccio-

nes. Según los resultados de la Tercera Encuesta Nacional de Salud y Nutrición, más del 25% de los pacientes norteamericanos positivos para HCV tienen marcadores de hepatitis B, lo cual representa un porcentaje casi 6 veces mayor que en individuos negativos para HCV.²³ Estos hallazgos indican que los pacientes con hepatitis C pueden tener un riesgo de adquirir hepatitis B superior al riesgo promedio.

Curso de la hepatitis B en los pacientes con hepatitis C

Muchos estudios indican un efecto inhibitorio recíproco de ambos virus sobre los niveles de replicación de cada uno.²⁴ Uno de los hallazgos inusuales en pacientes con hepatitis C crónica es la hepatitis B oculta, es decir la presencia de ADN de HBV sin marcadores serológicos de infección por HBV. Hasta un tercio de los pacientes con infección crónica por HCV pueden tener material genético de HBV en sangre o tejido hepático sin arrojar resultado positivo en ninguna de las pruebas serológicas de uso habitual para HBV.²⁵ Desafortunadamente, la inhibición recíproca de la replicación no significa un mejor pronóstico. Por el contrario, la coinfección suele acompañarse de una mayor gravedad de las lesiones histológicas. En un estudio realizado en Japón, cerca del 60% de los pacientes con hepatitis C y carcinoma hepatocelular también tenían marcadores serológicos de HBV, lo cual constituye una proporción significativamente mayor que la hallada en individuos con cirrosis y hepatitis crónica relacionadas con HCV.²⁶ Por lo tanto, es posible que el HBV y el HCV promuevan en forma sinérgica el desarrollo de cáncer hepático.

Inmunogenicidad y seguridad de la vacuna contra HBV en pacientes con hepatitis C

La respuesta a la vacuna contra HBV en individuos infectados por HCV ha sido evaluada en distintos grupos. En el estudio de mayor envergadura, que incluyó a 59 pacientes positivos para HCV, Wiedmann y colaboradores²⁷ hallaron menor inmunogenicidad de la vacuna (10 µg, HB-Vax) aplicada con el esquema habitual de 0-1-6 meses. La tasa de seroprotección (título de anti-HBs de al menos 10 mUI/ml 3 meses después de la tercera dosis) fue del 59% en los pacientes infectados por HCV y del 91% en el grupo control, con MGT de 230 mUI/ml y 743 mUI/ml, respectivamente. Se obtuvieron mejores resultados con vacunas que contienen 20 µg de HBsAg. Las tasas de seroprotección alcanzadas en distintos grupos de pacientes infectados por HCV luego de un esquema completo de vacunación varió entre 72% y 100%.²⁸⁻³⁰ En nuestra propia experiencia, la inmunogenicidad de la vacuna contra HBV en pacientes con hepatitis C es menor aun cuando se apliquen vacunas con 20 µg de HBsAg. La tasa de seroprotección a los 7 meses de la vacunación contra HBV (Engerix B, SmithKline Beecham, 20 µg, con el esquema 0-1-6 meses) fue del 72.9% en 48 pacientes con hepatitis C comprobada histológicamente, frente al 90.9% en los controles sanos. El porcentaje de buena respuesta (niveles de anticuerpos anti-HBs de al menos 100 mUI/ml) fue significativamente inferior en los pacientes con hepatitis C crónica (50% vs. 90.9%). A los 18 meses (un año después de la última dosis de vacuna) sólo el 34.1% de los pacientes infectados por HCV conservaban títulos de seroprotección (anti-HBs de al menos 10 mUI/ml), comparado con el 90% en el grupo control. En todo el seguimiento no hubo diferencias significativas en la tasa de seroconversión y seroprotección entre los pacientes con hepatitis C que recibían interferón y los que no recibían terapia antiviral.²⁹ Por analogía con la enfermedad hepática alcohólica, los pacientes con cirrosis por HCV pueden tener menor respuesta a la vacunación contra HBV y requerir dosis mayores de vacuna.³¹ El uso de la vacuna contra HBV resultó seguro en los pacientes infectados por HCV. Las inmunizaciones no agravaron el curso de la hepatitis C y no tuvieron efecto sobre los niveles séricos de ADN del HCV. En nuestra experiencia, la vacuna puede ser administrada sin problemas durante el tratamiento con interferón.²⁹

Recientemente la FDA ha autorizado el uso de una vacuna combinada contra hepatitis A y hepatitis B en pacientes con enfermedad hepática crónica. La vacunación primaria consiste de 3 dosis según el mismo esquema que para la vacunación contra HBV (0-1-6 meses). Los principales puntos sobre la vacunación contra HBV en los pacientes con hepatitis C son los siguientes:

- La hepatitis C se asocia con menor respuesta a la vacuna contra HBV.
- Es conveniente usar vacunas que contengan 20 µg de HBsAg en lugar de 10 µg, y utilizar el esquema 0-1-6 meses.
- Se recomienda la medición de anticuerpos anti-HBs luego de la vacunación.
- En los individuos que no alcanzan la seroprotección se deben administrar dosis adicionales de la vacuna.
- En los pacientes con enfermedad hepática avanzada puede considerarse el uso de dosis mayores de la vacuna (40 µg) y de un esquema acelerado (0-1-2-6 meses).

Recepción: 23/7/2002 - Aprobación: 14/8/2002

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2003



Más información en www.siicsalud.com: dirección de correspondencia, bibliografía, abstract, full text.

Tratamiento cirúrgico da hipertensão portal esquistossomótica

Unidade de Transplantes do Hospital das Clínicas, Universidade Federal de Pernambuco (UFPE)



Artículo breve escrito por el autor para la edición en papel. El artículo amplio se publica en www.siicsalud.com



Dr. Álvaro Antônio Bandeira Ferraz

Chefe da Unidade de Transplantes do Hospital das Clínicas e Prof. Adjunto do Departamento de Cirurgia da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE). Mestre e Doutor em Medicina pela UFPE. Especialização em Infecção em Cirurgia no Medical College of Wisconsin, EUA. Pós-Doutorado em Transplante de Fígado na Universidade de Miami, EUA. Prof. Livre-Docente da Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, Brasil.

A esplenectomia + ligadura da veia gástrica esquerda (LVGE) + desvascularização da grande curvatura do estômago + esclerose endoscópica pós-operatória apresenta um resultado global satisfatório e é uma opção terapêutica eficiente no tratamento cirúrgico da esquistossomose hepatoesplênica.

Apesar de verificarmos redução de cerca de 50% no número de casos de esquistossomose mansônica no Brasil, nas últimas duas décadas, assim como uma redução na taxa de mortalidade, a Esquistossomose mansônica continua representando um problema de saúde pública.¹

Formas graves da esquistossomose mansônica continuam a colocar em risco a vida dos pacientes. Cerca de 5-8% dos pacientes esquistossomóticos poderão desenvolver a forma hepatoesplênica, e quando desenvolvem esta forma, cerca de 87,5% dos pacientes irão apresentar varizes esofagianas.² A incidência

de hemorragia digestiva em pacientes portadores da forma hepatoesplênica varia entre 11-25%.²⁻⁵

A hipertensão portal esquistossomótica apresenta em sua fisiopatologia um bloqueio pré-sinusoidal do fluxo portal.^{6,7} No entanto, algumas características deste tipo de hipertensão portal devem ser levados em consideração na condução cirúrgica desta patologia. Além do bloqueio pré-sinusoidal, a ação do *Schistosoma* determina uma reação imunoreativa tanto do fígado quanto do baço. Esta reação imunoreativa determina uma hiperplasia do sistema reticulo-endotelial, característica do parasito, e conseqüente hiperfluxo portal.^{8,9} O tratamento clínico tem obtido sucesso no estacionamento do processo evolutivo, porém sem evidência de melhora das lesões hepáticas e hemodinâmicas já instaladas. A lesão hepática instalada preserva a arquitetura dos hepatócitos e a função hepática em níveis aceitáveis. Ou seja, apesar do bloqueio pré-sinusoidal o fígado na esquistossomose hepatoesplênica mantém-se bem perfundido.¹⁰

A história natural da variz de esôfago na fase hepatoesplênica da Esquistossomose mansônica considera que um terço dos pacientes com esquistossomose hepatoesplênica não irá desenvolver hemorragia digestiva alta. Este risco é maior nos portadores

Deseo recibir Salud(i)Ciencia

Autorizo a que se debite de mi tarjeta de crédito el importe de \$72, correspondiente al precio y gastos de envío de 6 ejemplares.

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

• Tel.: (54 11) 4342-4901 • Fax: (54 11) 4331-3305 • e-mail: admiedit@siicsalud.com • Dirección postal: SIIC, Casilla de Correo 2568, C1000WAZ Correo Central, Bs. As., Argentina.

de varizes de grosso calibre e menor nas varizes de fino calibre. A mortalidade no primeiro sangramento destes pacientes foi de 11.7%.¹¹ Analisando todos os casos de hemorragia digestiva alta em portadores de esquistossomose mansônica na forma hepatoesplênica, Kelner e col.¹² concluíram que o tratamento conservador obtém bons resultados em mais de 90% dos casos. Baseado nestes dados de história natural considera que a hemorragia digestiva decorrente da esquistossomose mansônica apresenta um comportamento relativamente benigno, e que associados aos dados de fisiopatologia, fizeram com que fosse adotado uma conduta mais conservadora no tratamento cirúrgico destes pacientes. A indicação do tratamento cirúrgico, portanto, só é feito após um episódio de hemorragia digestiva, e na grande maioria das vezes, fora do quadro agudo de sangramento.^{5,7,10,13}

A recidiva hemorrágica é freqüente, imprevisível e com uma morbimortalidade crescente.¹⁴ Estima-se que no primeiro ano após o primeiro sangramento os pacientes esquistossomóticos apresentem uma recidiva hemorrágica em até 80%.¹⁴ Na escolha da cirurgia a ser realizada, não deve o cirurgião visar apenas a redução da hipertensão portal, pois o estado geral do paciente, a etiologia da hipertensão portal e a capacidade funcional do fígado é que devem ditar a escolha do procedimento cirúrgico.¹⁰ A cirurgia da hipertensão portal esquistossomótica difere essencialmente da cirurgia da hipertensão portal de pacientes cirróticos pelo fato de que a patologia esquistossomótica preserva, de certa maneira, a função hepática. Deste modo, na tentativa de se reduzir à pressão portal, quer pelo hiperfluxo quer pelo bloqueio pré-sinusoidal, o cirurgião deve sempre ter em mente que a cirurgia poderá interferir na perfusão hepática e consequentemente a funcionalidade do fígado.¹⁰ As duas correntes do tratamento cirúrgico da hipertensão portal esquistossomótica advogam a cirurgia de derivação de maneira seletiva (espleno-renal distal) ou as cirurgias de desconexões associadas a esplenectomia.

Os resultados quanto à recidiva da hemorragia a curto e em longo prazo se equivalem, no entanto, as cirurgias de desconexões associadas a esplenectomia, não apresentam os inconvenientes do desvio do fluxo portal do fígado, que pode determinar, deterioração da função hepática, encefalopatia e atrofia hepática. Por apresentar uma experiência de mais de 40 anos com o tratamento da hipertensão portal esquistossomótica utilizando a esplenectomia associado à atuação direta nas varizes esofagianas e a ligadura da veia gástrica esquerda, e apresentar resultados plenamente satisfatórios, continua-se a utilizar este tipo de tratamento no Serviço de Cirurgia Geral do HC da UFPE^{5-7,13} (Quadro 1 e Tabela 1).

Baseados em uma experiência sólida e de resultados animadores realizamos desde a década de 50 com Kelner e Wanderley, a esplenectomia com a ligadura das varizes esofagianas. Os resultados tardios deste tratamento, publicados em 1982, demonstram que além de uma mortalidade operatória baixa a, recidiva de sangramento se manteve em índices semelhantes às cirurgias de shunt, com a vantagem da ausência de encefalopatia.¹³

Com o aperfeiçoamento das técnicas de escleroterapia julgamos que a abordagem cirúrgica das varizes esofagianas poderiam ser desnecessária e acrescentar um risco operatório ao procedimento. Com um estudo prospectivo e randomizado comprovamos este pensamento. Ou seja, a ligadura das varizes esofagianas intra-operatória poderia ser substituída pela esclerose endoscópica.¹⁵ Em 1990 realizamos um estudo na qual avaliamos a recidiva hemorrágica de pacientes esquistossomóticos vítimas de um sangramento digestivo. Naquele protocolo, havia três grupos de tratamento: Grupo 1. Esclerose endoscópica; Grupo 2. Esplenectomia + ligadura da veia gástrica esquerda + ligadura de varizes esofágicas; Grupo 3.

Esplenectomia + ligadura da veia gástrica esquerda + esclerose endoscópica. Na análise preliminar dos dados (57 pacientes) e com seguimento de até dois anos, identificamos uma incidência de recidiva hemorrágica de 21% (7 pacientes) no Grupo I, sendo que 5 pacientes necessitaram de cirurgia de urgência para controlar o sangramento, e 3 pacientes foram a óbito. O estudo foi interrompido e deste modo, desde 1992, realizamos no Serviço de Cirurgia Geral do Hospital das Clínicas da Universidade Fede-

Quadro 1. Resultados da Esplenectomia + desvascularização da grande curvatura do estômago + ligadura da veia gástrica esquerda + escleroterapia endoscópica pós-operatória (Seguimento Médio = 30 meses).

	Nº pacientes	Nº casos	%
Recidiva sangramento	111	16	14.4%
Hematêmese		8	7.2%
Melena		8	7.2%
Mortalidade total	111	6	5.4%
Operatória		2	1.8%
Tardia		4	3.6%
Permanência hospitalar (dias, média)	111	7.0	
Trombose da Veia Porta	68	9	13.2%
Escleroterapia pós-operatória	111	36	32.1%
Erradicou varizes esôfago	36	19	52.7%
Cirurgia sem escleroterapia pós-op.	75	44	58.6%
Erradicou varizes	44	8	18.2%
Varizes de fundo gástrico	111	41	36.9%
Calibre da veia Porta			
Pré-operatório	50	1.32	p < 0.001
Pós-operatório	68	0.92	

Tabela 1. Análise hematológica e bioquímica pré e pós Esplenectomia + desvascularização da grande curvatura do estômago + ligadura da veia gástrica esquerda + escleroterapia endoscópica pós-operatória (Seguimento Médio = 30 meses).

	Pre-operatório	Pós-operatório	p
Hematócrito (ml./dl)	31.60	39.17	< 0.001
Hemoglobina (g./dl)	10.21	13.00	< 0.001
WBC (mm ³)	4 162.18	7 037.31	< 0.001
Linfócitos (mm ³)	824.30	2 151.19	< 0.001
Plaquetas (mm ³)	115 621.2	297 452.6	< 0.001
Protombina(sec.)	14.91	12.66	< 0.001
Glicose (mg./dl)	98.73	101.95	
Ureia (mg./dl)	29.65	28.23	
Creatinina (mg./dl)	0.83	0.73	
Albumina (g./dl)	3.58	3.97	< 0.05
AST (UI/L)	37.05	51.38	< 0.001
ALT (UI/L)	32.30	43.21	< 0.001
Bilirubina total (mg./dl)	0.93	0.93	
Bilirubina direta (mg./dl)	0.36	0.30	

ral de Pernambuco a esplenectomia + ligadura da veia gástrica esquerda (LVGE) + desvascularização da grande curvatura do estômago + esclerose endoscópica pós-operatória no tratamento da hipertensão portal esquistossomótica com antecedente de hemorragia digestiva.¹⁶

Baseado ainda em dados anatômicos e fisiopatológicos do sistema porta e dos possíveis benefícios da ligadura da veia gástrica esquerda durante a esplenectomia, tanto com benefícios nas varizes esofagianas, baixando sua pressão, quanto no fluxo da veia porta e arterialização do fígado, acrescentamos ao procedimento a ligadura da veia gástrica esquerda. Em nossa casuística, identificamos, com a realização da ultra-sonografia com Doppler, 13.2% de casos de trombose da veia porta.⁶ Este número é bem abaixo dos 30% descritos na desconexão ázigo-portal,¹⁷ e bem próximo dos 15.8% determinados pela esplenectomia e ligadura das varizes do esôfago.¹³ Quando da existência de varizes de fundo gástrico realizamos ainda, a abertura do fundo gástrico para a realização de uma sutura obliterante destas varizes. Este procedimento erradicou 76.5% das varizes de fundo gástrico, em um seguimento tardio médio de 26 meses. A abordagem direta das varizes do fundo gástrico é fundamental, pois o seu tratamento por via endoscópica é de difícil execução, e geralmente, é acompanhado de quadros graves de hemorragia digestiva alta.^{5,7,18} (Quadro 2).

A cirurgia é capaz de corrigir alterações hematológicas (Tabela 1) e propiciar uma boa qualidade de vida aos pacientes.^{5,7,13} A recidiva hemorrágica, após um seguimento médio de 30 meses⁵ foi de 14.4% e a mortalidade de 5.4% (6/111). No entanto, desta mortalidade, apenas em 3 pacientes (2.7%) havia relação direta com a hipertensão portal esquistossomótica. O grau de fibrose periportal tem influência na recidiva hemorrágica de pacientes

Quadro 2. Resultados da Esplenectomia + desvascularização da grande curvatura do estômago + ligadura da veia gástrica esquerda + gastrotomia com ligadura das varizes gástricas (Seguimento médio = 26.9 meses).

	Nº. pacientes	No. casos	%
Varizes de fundo gástrico	125	44	35.2%
Recidiva de sangramento	44	06	13.6%
Mortalidade total	44	04	9.8%
Operatória		02	4.9%
Tardia		02	4.0%
Permanência hospitalar		4	6.3 dias(média)
Trombose da veia porta	34	03	8.8%
Endoscopia tardia	44 (4 óbitos)	34	85.0%
Erradicou varizes fundo gástrico	34	26	76.0%
Persistência de varizes de fundo gástrico			
Recidiva hemorragia digestiva	08	02	25.0%
Calibre da veia porta	08	0.86 cm	

Tabela 2. Relação entre o grau de fibrose periportal e a recidiva hemorrágica pós-operatória, presença de varizes de fundo gástrico e calibre da veia porta.

Periportal fibrosis Degree	Nº patients	Recurrent aemorrhaging	Fundus gastric varices	Portal vein caliber
I	29	1 (3.4%)	8 (27.5%)	1.35 cm
II	38	8 21.0% *	16 (42.1%)	1.37 cm
III	44	7 (15.9%) *	17 (40.9%)	1.37 cm
Total	111	16 – 14.4%	41 – 36.9%	

* p < 0.05 em relação ao grau I

Tabela 3. Relação entre o peso do baço e os resultados cirúrgicos de pacientes portadores de Esquistossomose hepatoesplênica.

	Peso do Baço		
	Grupo I < 500 gramas (n = 17)	Grupo II 500 – 1000 gramas (n = 58)	Grupo III 1000 gramas (n = 39)
Seuimento médio	34.2 meses	30.1 meses	28.1 meses
Permanência hospitalar	4.2 dias	7.6 dias	7.0 dias
Varizes fundo gástrico pré-operatório	7 (41.2%)	20 (34.5%)	14 (35.9%)
Hiperesplenismo pré-operatório	5 (29.4%)	31 (53.4%)	30 (76.9%) *
Calibre da veia porta			
Pré-operatório	1.1 cm	1.4 cm	1.5 cm *
Pós-operatório	0.8 cm	0.9 cm	1.0 cm
Recidiva sangramento	3 (17.6%)	9 (15.5%)	5 (12.8%)
Trombose da veia porta	1 (5.9%)	6 (10.3%)	2 (5.1%)
Fibrose peri-portal			
Grau I	2 (11.8%)	16 (27.6%)	8 (20.5%)
Grau II	7 (41.2%)	21 (36.2%)	16 (41.0%)
Grau III	8 (47.0%)	21 (36.2%)	15 (38.5%)
Mortalidade total	0	4 (6.9%)	2 (5.3%)
Operatória		2 (3.4%)	0
Tardia		2 (3.4%)	2 (5.3%)

* p < 0,05

Tabela 4. Relação entre o peso do baço e os dados hematológicos e bioquímicos de pacientes portadores de Esquistossomose hepatoesplênica no período pré-operatório.

	Peso do Baço		
	Grupo I < 500 gramas (n = 17)	Grupo II 500 – 1000 gramas (n = 58)	Grupo III 1000 gramas (n = 39)
Hematocrito	33.1	32.1	29.3*
Hemoglobina	10.8	10.2	10.0
Leucócitos	5 437.5	4 508.4	3 403.9*
Linfócitos	1 263.1	780.8	688.2*
Plaquetas	156 375.0	121 992.8	83 326.2*
Tempo de protombina	13.4	14.4	16.2*
Glicose	95.4	100.0	94.7
Uréia	27.1	33.9	32.2
Creatinina	0.7	0.8	0.8
Albumina	3.5	3.7	3.7
TGO	39.4	38.4	36.3
TGP	31.0	34.8	35.6
Bilirrubinas totais	1.1	0.8	1.2

* p < 0,05

portadores de hipertensão portal esquistossomótica submetidos a tratamento cirúrgico. Pacientes portadores de fibrose periportal do grau I apresentam uma recidiva hemorrágica pós-operatória de 3.4%, enquanto que os pacientes portadores de fibrose grau II e III apresentam recidiva de 21% e 15.9%, respectivamente^{5,19} (Tabela 2).

O peso e o tamanho do baço, também foram investigados quanto ao risco de desenvolvimento de complicações pós-operatórias e recidivas hemorrágicas. O peso do baço apresenta relação com o hiperesplenismo pré-operatório, subsidiados por dados hematológicos, com o calibre da veia porta e com a permanência hospitalar pós-operatória. Não encontramos relação entre o peso do baço a incidência de varizes de fundo gástrico, com a recidiva de sangramento digestivo e a trombose da veia porta, grau de fibrose periportal e os dados bioquímicos²⁰ (Tabela 3 e 4).

Este tipo de paciente deve ter um seguimento ambulatorial rígido, com sessões de esclerose endoscópica pós-operatória e orientações para evitar futuras contaminações de repetição. Pacientes que realizaram sessões pós-operatórias de esclerose endoscópica erradicaram as varizes em 52.7% dos casos. Nos pacientes em que o tratamento pós-operatório não teve continuidade a erradicação das varizes foi de apenas 18.2%. Esta diferença foi estatisticamente significativa.¹⁵O Transplante de

figado tem indicação bastante limitada na hipertensão portal esquistossomótica.¹⁰ Este tipo de paciente, quando controlado os episódios de hemorragia digestiva por ruptura de varizes esofagianas, apresentam uma expectativa e uma qualidade de vida normal. A indicação do transplante hepático ficaria limitada a associação de patologias que deterioram a função hepática, como a hepatite B e C, e por situações determinadas, que comprometem a função hepática, como procedimentos cirúrgicos. Procedimentos cirúrgicos que determinam um hipofluxo portal pode ocasionar uma atrofia hepática, com insuficiência hepatocelular e conseqüente indicação de transplante. Poucos dados na literatura tratam dos efeitos das drogas imunossupressoras na evolução do *Schistosoma mansoni*. Indicamos, portanto, no tratamento cirúrgico da hipertensão portal esquistossomótica com antecedentes de hemorragia digestiva a esplenectomia + desvascularização da grande curvatura do estômago + ligadura da veia gástrica esquerda + escleroterapia endoscópica pósoperatória, pois determina taxa de recidiva hemorrágica similar aos demais procedimentos de shunts, e principalmente, preserva a função hepática.

Recepción: 3/3/2003 - Aprobación: 4/4/2003

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2003



Más información en www.siicsalud.com: dirección de correspondencia, bibliografía, resumen, abstract y patrocinio.

Linfomas cutáneos. La conexión ulceración-sepsis y otras características

Hospital de Clínicas "José de San Martín", Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires



Dr. Sergio Gabriel Carbia

Médico de planta. Cátedra de Dermatología, Hospital de Clínicas "José de San Martín", Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires.

En colaboración con el Prof. Dr. Alberto Woscoff.



Artículo breve escrito por el autor para la edición en papel. El artículo amplio se publica en www.siicsalud.com

En pacientes con úlceras cutáneas linfomatosas, la sepsis es la principal causa de mortalidad; se destaca el valor del adecuado estudio bacteriológico y el rápido tratamiento.

La sepsis es la principal causa de mortalidad en pacientes con linfomas cutáneos, y su aparición es favorecida por diversos factores. Se estudiaron en nuestro servicio 12 casos de linfomas cutáneos ulcerados entre 59 pacientes con linfoma y compromiso cutáneo en piel durante 10 años (1990-2000).¹ Usualmente, como ocurrió en nuestra serie, las úlceras cutáneas linfomatosas aparecen en individuos mayores de 50 años y en estadios tardíos de la enfermedad.² Sólo excepcionalmente son signo de presentación del linfoma.^{3,4} Las úlceras se caracterizaron por ser irregulares, de borde inflamatorio elevado, de 3 a 5 cm de diámetro y fondo fibrino-necrótico. En ocasiones exudaron material purulento o hemorrágico. La mayoría eran múltiples, necróticas y asentaban principalmente sobre tumores y/o placas. Si bien no hubo una localización típica, la mayoría comprometía abdomen, tórax y extremidades.^{1,5}

Como sabemos, el pioderma gangrenoso (PG) está asociado a trastornos mieloproliferativos (como leucemia mieloide aguda o crónica) y linfoproliferativos (como leucemia linfocítica aguda o crónica, leucemia de células vellosas y linfomas Hodgkin y no-Hodgkin).⁶ Recientemente se lo ha asociado a linfomas de células T (LCCT).⁷ Sin embargo, las úlceras cutáneas linfomatosas pueden simular PG.^{4,8,9} Aunque infrecuentes, son úlceras que clínicamente parecen PG pero que la histopatología revela la presencia de células atípicas.^{4,8} Recientemente publicamos un caso en un varón de 47 años que debutó con múltiples ulceraciones PG-simil como signo de presentación de micosis fungoide (MF).⁴ Si bien excepcional, este caso nos alerta sobre las múltiples manifestaciones atípicas en este grupo de enfermos.

La histopatología puede ser inespecífica, como ocurrió con 2 de nuestros pacientes, debido a que la infección bacteriana produce un infiltrado inflamatorio que oculta las células linfoides malignas.^{1,2} Helm y colaboradores observaron esta dificultad en 8 de sus 25 pacientes estudiados.² De ahí la necesidad de realizar biopsias cutáneas repetidas del borde de la lesión y/o la realización de estudios de reordenamiento monoclonal del receptor antigénico de linfocito T (TCR).

Los estudios bacteriológicos son clave y deben correlacionarse con los hemocultivos.¹ Los principales agentes detectados en las úlceras fueron *Staphylococcus aureus* y *Pseudomonas aeruginosa* aislándose los mismos gérmenes en hemocultivos (70% para *S. aureus* y 66% para *P. aeruginosa*).¹ Estos datos, como en las series de Helm y Posner, indican cuáles son las principales bacterias involucradas en los pacientes sépticos que cursan con un linfoma.^{2,10} Al respecto, estos organismos son responsables de más del 50% de las muertes en pacientes con LCCT.¹¹

La sobrevida varía según el tipo de linfoma y su estadio. Los estadios tardíos y los linfomas no-Hodgkin ganglionares (LNH) son los de menor sobrevida. A modo de comparación, mientras la sobrevida a los 6 meses de los LNH fue de 3.30 ± 2.06 meses, para los pacientes con MF fue de 9.69 ± 6.78 meses.¹ Entre las causas de muerte en este grupo de pacientes la sepsis fue la prin-

cipal, seguida por la progresión del linfoma y el tromboembolismo pulmonar.¹ En nuestra casuística no hemos tenido pacientes con LCCT no-MF. En este grupo, Beljaards y colaboradores hallaron que los pacientes con linfomas a células grandes CD30 positivo tenían mejor pronóstico que con linfomas CD30 negativo, los cuales desarrollaban rápidamente enfermedad sistémica.¹²

Las ulceraciones cutáneas linfomatosas indican mal pronóstico independientemente del estadio del linfoma.¹³ Están asociadas con mayor riesgo de sepsis, como demostramos en otro trabajo realizado en 62 pacientes con el linfoma cutáneo más frecuente, la micosis fungoide ($p < 0.001$).¹⁴ Otros factores predisponentes de sepsis que hallamos en este grupo de pacientes fueron eritrodermia ($p < 0.01$), adenopatías histológicamente infiltradas ($p < 0.001$), metástasis viscerales ($p < 0.01$), células atípicas circulantes $> 5\%$ ($p < 0.02$) y estadio IV ($p < 0.001$).¹⁴ Como observamos, la presencia de células atípicas circulantes, también conocidas como células de Sézary, resultó un factor de mal pronóstico. Si bien no hay acuerdo en la definición del síndrome de Sézary (SS),¹⁵ en nuestro trabajo consideramos la presencia de más de 5% de células atípicas circulantes. La EORTC propuso como criterios la presencia de una población clonal celular T-CD4 que incrementa significativamente la tasa CD4/CD8 a más de 10 en sangre periférica.¹⁶ Más recientemente se determinó que la ausencia del antígeno pan-T CD7 es un útil marcador pronóstico.¹⁷ Al respecto, Bernengo y colaboradores demostraron que la expresión de CD7 en pacientes con SS está asociada con sobrevida media de 67% a los cinco años, a diferencia del grupo con ausencia de CD7, que era de 20%.¹⁷

Finalmente Russel-Jones y Whitaker¹⁸ propusieron en el año 2001 nuevos criterios para definir el SS, debiendo incluir como mínimo:

1. Eritrodermia
2. Histopatología compatible (similar a la MF; puede faltar el epidermotropismo)
3. Células atípicas circulantes $> 5\%$ (elegido porque corresponde al estadio B1 del compromiso hematológico según la estadificación original de Bunn-Lambert¹⁹ y tiene significación pronóstica en pacientes con LCCT eritrodermicos)
4. Población celular T clonal en sangre periférica demostrada por una o más de las siguientes pruebas: células de Sézary grandes ($> 14 \mu$), evidencia citogenética de un clon anormal, pérdida de antígenos celulares pan-T (inmunofenotipo) y presencia de un clon celular T por southern blot o reacción en cadena de la polimerasa.

Sin embargo, recientemente Bernengo y colaboradores determinaron que la pérdida del antígeno de superficie CD26 mayor al 30% de los linfocitos de sangre periférica sería el parámetro inmunofenotípico más confiable para identificar los LCCT con SS.²⁰ En nuestros trabajos, la presencia de neutropenia febril posquimioterapia fue variable. En los pacientes con MF y sepsis,¹⁴ la incidencia de neutropenia fue baja y se debería a que la MF no presenta alteración del sistema fagocítico-mononuclear (principal responsable del sistema de defensa contra *S. aureus*) ni defectos inmunológicos que favorezcan el desarrollo de sepsis.^{21,22} Además, se agrega el hecho que la mayoría de los pacientes con MF requieren tratamientos diferentes de la quimioterapia, a diferencia de lo que ocurre con otros tipos de linfomas. En nuestra casuística, aunque limitada, comprobamos que, en los pacientes con linfomas ganglionares y compromiso en piel, la neutropenia febril poste-

rior a la quimioterapia estuvo siempre presente.¹ Como este grupo fue el de peor pronóstico, pensamos que en estos pacientes la ulceración sería la puerta de entrada de las infecciones y la neutropenia facilitaría su diseminación.¹

El tratamiento antibiótico que cubre *S. aureus* (incluyendo cepas meticilino-resistentes) y bacterias gramnegativas (en especial *P. aeruginosa*) debe iniciarse ante evidencia clínica de sepsis (en nuestra serie expresadas usualmente en taquicardia, hipotensión y fiebre).^{1,14} No está claro cómo se producen las ulceraciones cutáneas por infiltración linfomatosa² al no ser típica de un subtipo de linfoma. Se han propuesto diversas teorías. De acuerdo con la observación de Piepkorn,²³ la ulceración sería provocada por necrosis epidérmica debido al marcado epidermotropismo que presentan algunos tipos de linfomas. Esto explicaría la alta frecuencia de necrosis que presentan las ulceraciones cutáneas linfomatosas.¹ Otras hipótesis posibles para el desarrollo de las ulceraciones serían la destrucción de los vasos sanguíneos dérmicos (situación detectada en el linfoma angiocéntrico de células T, una variedad de linfoma cutáneo de células T)²⁴ o por vasculitis (situa-

ción aisladamente observada en la MF).²⁵ El papel de los factores inmunológicos tampoco puede ser excluido, ya que diversos factores dermonecróticos, deficiencias en el sistema fagocítico mononuclear o en la función neutrófila han sido postulados en su patogénesis.²

En conclusión, las ulceraciones cutáneas linfomatosas son fuente de sepsis. Ante su presencia, los estudios microbiológicos y el tratamiento antibiótico precoz y apropiado son clave para evitar el desarrollo de sepsis y muerte.

Recepción: 10/2/2003 - Aprobación: 12/3/2003

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2003



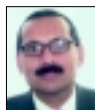
Más información en www.siicsalud.com: dirección de correspondencia, bibliografía, resumen, abstract, full text y patrocinio.

Factibilidad de la histerectomía por vía vaginal en ausencia de prolapso útero-vaginal

Department of Reconstructive Pelvic Surgery, Basildon University Hospital, Basildon, Reino Unido



Artículo breve escrito por el autor para la edición en papel. El artículo amplio se publica en www.siicsalud.com



Dr. Rajiv Varma

Consultant Urogynaecologist, Department of Reconstructive Pelvic Surgery, Basildon University Hospital, Basildon. Hon Senior Lecturer, University College Hospital London, Londres, Reino Unido.

Es posible realizar más del 90% de las histerectomías por patologías benignas a través de la vía vaginal, lo cual produce beneficios sanitarios y económicos.

Antecedentes

Pese a los avances registrados en la terapia médica y al desarrollo de técnicas de acceso mínimo para la ablación endometrial, el papel de la histerectomía no ha disminuido significativamente en el Reino Unido. En efecto, durante 1998 se llevaron a cabo 62 775 histerectomías en Inglaterra y Gales,¹ y la cifra es aun mayor en EE.UU.: 645 000.² Actualmente, en el Reino Unido, el número de histerectomías abdominales sobrepasa el de las vaginales en una proporción de 4:1 para el tratamiento de las enfermedades benignas; esta relación es similar en EE.UU. y otros países europeos.^{3,4} La vía vaginal queda relegada principalmente al tratamiento del prolapso.⁴

Las pacientes sometidas a histerectomía por vía vaginal muestran menos dolor posoperatorio, menos complicaciones perioperatorias, recuperación más rápida y reinserción laboral más temprana que las intervenidas por vía abdominal.^{5,6} El costo de la histerectomía vaginal es también menor que el de la abdominal o la realizada con asistencia laparoscópica; así, su utilización se traduce en significativos ahorros.⁵ Pese a las recomendaciones para el empleo de este abordaje^{6,7} y las sugerencias del Real Colegio de Obstetras y Ginecólogos de auditar las indicaciones de histerectomía para establecer la tasa óptima de histerectomías vaginales,⁸ no han ocurrido hasta ahora cambios en la práctica

cotidiana. De hecho, las guías publicadas con el fin de determinar la vía de la histerectomía más adecuada sólo han tenido efectos limitados.^{7,10}

Las posibles explicaciones de la falta de progreso en este tema residen en las preferencias del cirujano, la falta de descenso uterino y la necesidad de más entrenamiento en cirugía vaginal.^{6,10} La histerectomía vaginal (para el prolapso) forma parte del repertorio de cualquier ginecólogo entrenado en el mundo.

Este estudio investiga una estrategia para cambiar la práctica diaria, y detalla los resultados logrados cuando un ginecólogo promedio, sin entrenamiento extra, toma la decisión deliberada de realizar todas las histerectomías por vía vaginal, siempre que ello sea posible.

Métodos

El estudio incluyó todas las histerectomías por patologías benignas (excepto prolapso) llevadas a cabo o asistidas por el autor desde enero de 1994 hasta diciembre de 1998. Fueron excluidas del protocolo las pacientes con neoplasias ginecológicas, enfermedades anexiales o tuboováricas, evidencia de endometriosis extensa con morbilidad uterina asociada, enfermedad fuera de la pelvis que requiriese exploración abdominal o un tamaño uterino mayor que el de un embarazo de 16 semanas.

Se llevó registro de la edad, paridad, peso, antecedentes quirúrgicos de cada paciente, así como de las indicaciones de histerectomía, necesidad de ooforectomía y disminución de los niveles de hemoglobina. Las operaciones fueron calificadas como de complejidad alta (cuando obligó intraoperatoriamente a cambiar la vía) o de complejidad normal. Las complicaciones fueron clasificadas de la siguiente manera: (1) intraoperatorias, (2) pos-

operatorias inmediatas (ocurridas dentro de las seis semanas) y (3) posoperatorias tardías (luego de seis semanas). Se definió como hipertermia posoperatoria a la temperatura superior a 38 °C en dos o más ocasiones, excluyendo las primeras 24 horas posteriores a la operación.

Resultados

En total fueron evaluadas 272 histerectomías de entre las 553 llevadas a cabo en el periodo de cinco años. Se excluyeron 187 histerectomías vaginales por prolapso uterovaginal y 31 histerectomías abdominales por endometriosis extensa y/o miomatosis uterina (tamaño uterino mayor que el de una gestación de 16 semanas). Las restantes 63 intervenciones excluidas obedecieron a

patologías malignas. Las indicaciones para efectuar la operación en los dos grupos están detalladas en la tabla 1. En estas series, 201 de 272 histerectomías evaluadas (74%) fueron indicadas por la misma forma de disfunción menstrual en ausencia de patología pélvica mayor.

El abordaje en 97 histerectomías fue abdominal y en 175, vaginal. No hubo diferencias significativas entre los dos grupos en cuanto a las características de las pacientes (tabla 2), específicamente la incidencia de nuliparidad y cesáreas anteriores. La frecuencia de complicaciones fue baja, con valores similares en ambos grupos (tabla 2).

La figura 1 muestra la distribución de las histerectomías abdominales y vaginales realizadas desde 1994 hasta 1998. La proporción de histerectomías vaginales aumentó gradualmente desde 32% en 1994 hasta 95% en 1998.

También se observó incremento gradual de remociones vaginales ováricas: ninguna en 1994, y 82% del total de ooforectomías realizadas en 1998 (tabla 3).

Con el abordaje vaginal ocurrieron sólo dos casos de fracaso; en ellos fue necesario, durante la operación, cambiar la vía vaginal planeada por la abdominal. El primero ocurrió en el tercer año del estudio; existía dificultad para el acceso por la presencia de un arco subpubiano estrecho, y significativa endometriosis uterosacra y en el saco de Douglas. Esta fue mucho mejor evaluada bajo visión directa por vía abdominal, que aseguró la correcta

identificación ureteral y permitió obtener una hemostasia completa. El segundo fracaso ocurrió en el cuarto año; se observó incidentalmente en la paciente un carcinoma ovárico avanzado con ovarios de tamaño normal y compromiso del saco de Douglas. La situación no había sido detectada antes de la operación, y constituye un evento clínico raro.

Discusión

Viabilidad. El estudio demuestra que la vía vaginal para la histerectomía es posible en la mayoría de los casos. Todas las mujeres que requieren histerectomía por problemas menstruales con útero normal o de tamaño moderadamente aumentado podrían acceder a cirugía por vía vaginal mediante un adecuado asesoramiento.

Estas pacientes son mayoritarias en nuestra práctica, y creemos que también en todo el mundo. Tal cambio de práctica no requiere que el cirujano lidie con casos dificultosos, representados por grandes úteros o necesidad de ooforectomías vaginales. Y con el incremento de la experiencia, los demás beneficios de la estrategia se harán evidentes.

Hasta el momento, la vía de la histerectomía es generalmente asumida como abdominal o determinada mediante examen pelviano bimanual en la consulta ambulatoria. Tal examen conlleva gran variación interobservador e intraobservador, y parece un elemento débil para definir la viabilidad de la histerectomía vaginal. Sin embargo, cuando esta evaluación es efectuada en la sala de operaciones, el panorama es más favorable de lo que la mayoría de los ginecólogos podrían anticipar. Este cambio en la práctica y en las actitudes promovido por Seth⁷ condujo a la experiencia aquí señalada.

Motivos comúnmente invocados para desestimar la realización de histerectomía vaginal

Falta de prolapso. Existen muchos datos disponibles acerca de la viabilidad de la remoción de úteros no prolapsados por vía vaginal.^{7,11} Nuestra propia experiencia indica que la distancia promedio del cérvix hasta el introito luego de la tracción es de 2.5 cm en la mayoría de las pacientes que no presentan síntomas de prolapso. Aún en el caso de cérvix más grande en vagina, la división del complejo de ligamentos cardinales uterosacros logra significativo descenso cervical en la mayoría de las pacientes, con la consiguiente fácil remoción vaginal del útero. En verdad, siempre pudimos ligar dicho complejo, incluso en el pequeño número de fracasos en cuanto a la realización de una histerectomía vaginal tal como había sido planeada.

Utero grande. La intención de este estudio no fue aspirar a la

Tabla 1. Indicaciones para histerectomía en 272 pacientes.

Indicaciones	HA (n = 97)	HV (n = 175)
Sangrado uterino disfunciona	47	64
Menorragia y dolor	29	61
Miomas	9	29
Neoplasia intraepitelial cervical	3	13
Otro	9	18

Valores indicados como n.
HA, histerectomía abdominal. HV, histerectomía vaginal.

Tabla 2. Comparación entre las características de la histerectomía abdominal (HA) y vaginal (HV), y tasas de complicaciones en los dos grupos.

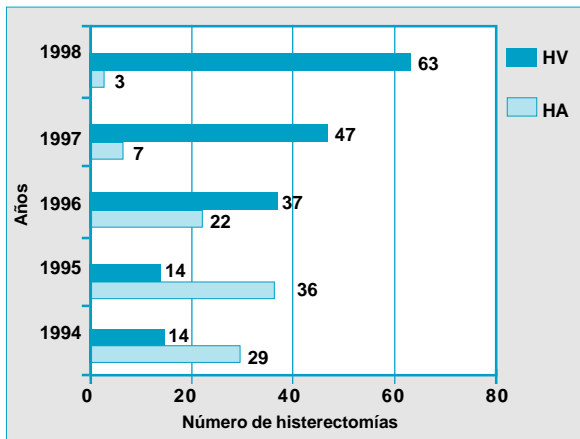
Características de las pacientes	HA (n = 97)	HV (n = 175)	p
Edad en años [rango (mediana)]	29-82 (41.1)	21-63 (44)	0.4 *
Nulíparas [n]	2	6	0.72
Peso en kg [rango (mediana)]	43-108 (70.2)	45-150 (68.3)	0.3 *
Cesárea anterior [n]	12	10	0.09
Lesión vesical	0 (0.0%)	1 (0.57%)	1
Hemorragia intraoperatoria	6 (6.18%)	3 (1.71%)	0.07
Hemorragia posoperatoria que requiere laparotomía	1 (1.03%)	1 (0.57%)	1
Transfusión sanguínea	3 (3.09%)	2 (1.14%)	0.35

Valores presentados como n (%) a menos que esté indicado de otro modo.
* Prueba t para igualdad de medias

Tabla 3. Evolución de la proporción de histerectomías vaginales + ooforectomías.

Año	HV + ooforectomía	HA + SO	HV + ooforectomía % del total (IC 95%)
1994	0	12	0% (± 0.0)
1995	1	14	6.6% (± 12.6)
1996	5	5	50% (± 30.9)
1997	8	4	66.6% (± 26.9)
1998	15	2	88% (± 16.9)
Total	29	37	

Figura 1. Gráfico de barras que muestra los cambios en la proporción de histerectomías abdominales y vaginales durante el período de 1994 a 1998.



remoción de grandes úteros, aunque ello ocurrió a medida que aumentaba nuestra experiencia y confianza. Recomendamos el empleo de análogos LHRH para reducir preoperatoriamente el tamaño uterino y el de los miomas. Con este recurso fue posible remover por vía vaginal, después de la reducción, úteros más voluminosos que un embarazo de 18 semanas.³ Con respecto a la extracción de úteros grandes, preferimos la técnica de enucleación y miomectomía a la de bisección uterina. Cuando se encuentran dificultades, ello no obedece usualmente al tamaño uterino sino a la posición de los miomas. Los miomas bajos posteriores y los bajos anteriores subserosos de más de 6-7 cm son los más problemáticos en comparación con los intramurales, superiores o fúndicos, los cuales son habitualmente muy fáciles de remover.

Cesáreas o cirugías pelvianas anteriores. Las cesáreas y las cirugías pelvianas anteriores no constituyeron problema alguno, excepto en un caso que presentaba densas adherencias entre el fondo uterino y la pared abdominal anterior. No consideramos esta situación como contraindicación, y efectuamos histerectomías vaginales en forma rutinaria a pacientes con 2-4 cesáreas previas. En nuestra experiencia, la disección de la vejiga es mucho más fácil por vía vaginal luego de una cesárea previa que por histerectomía abdominal. Otras cirugías pelvianas raramente influyeron en la remoción vaginal del útero.

Necesidad de ooforectomía. En EE.UU., al 50% de todas las mujeres sometidas a histerectomía se les efectúa conjuntamente ooforectomía bilateral.²⁰ El aumento del número de ooforectomías vaginales fue un hecho tardío en el estudio; a medida que nuestra experiencia y confianza aumentaban, este cambio ocurrió en forma automática. Ello no constituye un prerrequisito para el cambio en la práctica médica descrito aquí. La frecuencia de ooforectomía vaginal aumentó rápidamente desde cero hasta un 82% hacia el final del período de cinco años.

En mujeres premenopáusicas, la remoción ovárica por vía vaginal es usualmente simple de efectuar y no requiere instrumento especial alguno. Pero en aquellas que hayan transitado algunos años de la posmenopausia, el ligamento infundíbulo-pélvico se halla muchas veces significativamente acortado, y por ello es difícil de alcanzar. En estas pacientes, la utilización de un laparoscopio para seccionar los ligamentos infundíbulo-pélvicos puede ser de utilidad. El estudio demuestra claramente que la práctica adicional de ooforectomías no necesita la vía abdominal o de asistencia laparoscópica en la mayoría de los casos.

Nuliparidad. En nuestra experiencia, ha sido sorprendentemente fácil remover los úteros nuliparos; esto podría obedecer al menor tamaño de úteros y cérvices. En estas pacientes se observa a menudo descenso cervical, con cérvices que llegan a 1-3 cm del introito al aplicárseles tracción.

Papel de la laparoscopia

Los defensores de las posiciones más extremas promueven la histerectomía vaginal con asistencia laparoscópica como técnica para convertir la histerectomía abdominal en vaginal.¹⁹ Ello requiere alto grado de habilidad laparoscópica, equipos costosos y mayor tiempo quirúrgico. El enfoque aquí recomendado no posee ninguna de esas desventajas. Nuestro estudio demuestra claramente que el laparoscopio no es esencial para facilitar la histerectomía vaginal y que sólo debería ser usado en un pequeño número de pacientes adecuadamente seleccionadas, con sospecha diagnóstica de patologías coexistentes. Nosotros lo utilizamos sólo en un puñado de pacientes durante el período del estudio.

El motivo más frecuente para realizar una laparoscopia fue la verificación de la hemostasia luego de un procedimiento dificultoso. En dos de esas ocasiones utilizamos diatermia bipolar para efectuar la hemostasia. Una de estas laparoscopias tuvo lugar 4 horas después de concluida la operación, ya que se observaba mucho fluido en el drenaje, y logró suprimir completamente el sangrado.

Cuándo esperar dificultades

La obesidad hace muy difícil remover el útero por vía vaginal. Aún cuando es lógico evitar la realización de procedimientos abdominales en pacientes muy obesas que presentan riesgo de com-

plicaciones posoperatorias, estas mismas mujeres constituyen el grupo en las cuales la histerectomía vaginal podría ser extremadamente dificultosa. La obesidad, en nuestra opinión, reduce la accesibilidad al útero; además, recomendaríamos la ayuda de asistentes experimentados cuando se intenta efectuar histerectomía vaginal en este grupo de pacientes, ya que la necesidad de retracción es mucho mayor que en caso de índice de masa corporal normal.

Nuestro enfoque

Nuestro enfoque fue extremadamente cauto pero con la mente abierta, y se orientó principalmente a adoptar la decisión sobre la vía de remoción en el quirófano; la paciente había sido apropiadamente aconsejada. La decisión de realizar la histerectomía por vía vaginal, en nuestra opinión, sólo puede ser tomada luego de iniciado el procedimiento e inmediatamente después de pinzar el complejo de los ligamentos cardinales uterosacros.

Hemos hallado con frecuencia que, luego de comenzar el procedimiento, percibimos que éste iba a ser muy dificultoso, sólo para darnos cuenta posteriormente que era muy simple tras pinzar el complejo de ligamentos cardinales uterosacros. La ausencia de complicaciones demuestra que este enfoque es razonablemente seguro. Más importante aún fue la falta de complicaciones durante la fase inicial del estudio (la curva de aprendizaje, que explica las altas tasas de complicaciones cuando se introducen nuevas técnicas).

¿Cómo podría cambiarse de una vía vaginal planeada a un abordaje abdominal, de un modo seguro y expeditivo? La seguridad de la paciente demanda que, cuando la situación que favorece el cambio está presente durante la operación, debería ser prontamente reconocida sin experimentar sensación de fracaso. Nuestra recomendación es que, ante una dificultad aparente para el abordaje vaginal que obstaculiza el progreso (esto es usualmente evidente para todos en el quirófano), el cirujano solicite a la enfermera circulante que tome nota del tiempo. Así, se podría dejar transcurrir un máximo de 10-15 minutos más antes de abrir el abdomen. Nosotros hemos utilizado a menudo esta técnica en la práctica diaria, y aun luego de finalizar el estudio; sin embargo, la necesidad de cambiar a una vía abdominal surgió sólo en una ocasión en los últimos cinco años.

Cómo lograr este cambio en la práctica

Recomendamos los siguientes pasos simples a aquellos que consideren cambiar la vía de la histerectomía. El cambio, desde la óptica de nuestra experiencia, es más bien rápido y sorprendente.

- tomar la decisión de realizar todas las histerectomías por vía vaginal.
- auditar las propias tasas de histerectomía vaginal previas a la decisión en los últimos seis meses.
- elegir inicialmente mujeres que han tenido hijos, con índice de masa corporal y tamaño uterino normales.
- aconsejar a las pacientes teniendo en cuenta el pequeño riesgo de los procedimientos abdominales.
- llevar a cabo las primeras diez histerectomías en pacientes cuidadosamente seleccionadas antes de intentarlo con mujeres con úteros grandes, con cesáreas previas o en primíparas.

Conclusiones

Hay muchos datos acerca de la superioridad de la vía vaginal para la histerectomía.^{5-7,9,11,12-20} Los costos son menores al hacerse más breve la estadía hospitalaria,^{6,10,16,18} y como la histerectomía es la operación ginecológica más común, cualquier ahorro en su práctica ejercerá efectos importantes sobre el costo de las cirugías ginecológicas a nivel mundial. La internación más breve es también un resultado deseable desde la perspectiva de la paciente. No se realizó un análisis de costo-beneficio para medir la influencia de la duración de la internación y del retorno laboral; sin embargo, las pacientes en quienes se practicó histerectomía vaginal refieren que retoman sus actividades normales mucho más rápidamente, y presentan superior calidad de vida que las sometidas a histerectomía abdominal o asistida laparoscópicamente.¹⁷

No hay un estudio de la literatura que haya indagado acerca del cambio de la práctica de la histerectomía en un período de

tiempo. La estrategia propuesta es simple, y puede ser aplicada muy fácilmente por cualquier ginecólogo en ejercicio en cualquier parte del mundo; el cambio puede ser muy rápido, tal como lo observamos nosotros, para nuestra sorpresa. El récord de seguridad que hemos demostrado y el éxito práctico de este enfoque debe alentar a todos los departamentos de ginecología a prepararse para investigar este cambio de política. Además, los que no optan por el cambio deberían dar sus razones a pacientes y profesionales de la salud. Más importante aún, deberían analizar sus prácticas para determinar los resultados y el impacto, tanto sobre la calidad de vida de la paciente como sobre los costos

hospitalarios, de las histerectomías en sus propias instituciones.

Recepción: 13/3/2003 - Aprobación: 21/4/2003

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2003



Más información en www.siicsalud.com: dirección de correspondencia, bibliografía, resumen, *abstract* y patrocinio.

Disfunción de la modulación endógena del dolor y anomalías sensitivas en pacientes con dolor nociceptivo

Department of Rehabilitation Medicine, Karolinska Hospital/Institute, Estocolmo, Suecia



Artículo breve escrito por el autor para la edición en papel. El artículo amplio se publica en www.siicsalud.com



Dra. Eva Kosek
Senior Practitioner, Department of Rehabilitation Medicine, Karolinska Hospital/Institute, Estocolmo, Suecia.

El dolor nociceptivo crónico puede causar disfunción de los mecanismos inhibitorios endógenos del dolor y también anomalías sensitivas.

La definición tradicional de dolor nociceptivo lo determina como dolor causado por la lesión o inflamación tisular. Sin embargo, en numerosos cuadros con dolor nociceptivo no puede encontrarse ninguna relación obvia entre el grado de patología periférica observable y la intensidad referida del dolor. Por ejemplo, en la osteoartritis (OA), la intensidad informada del dolor se correlaciona escasamente con el grado de evidencia radiológica de osteoartritis,¹ o con evidencia histológica de sinovitis.² Además, la comprensión cada vez mayor de la plasticidad funcional del sistema nervioso central (SNC) subraya la importancia de factores como la sensibilización central y la activación de los mecanismos inhibitorios endógenos del dolor para la modulación de la sensación dolorosa. Esto se demuestra mediante los hallazgos de que las aferencias nociceptivas provenientes de las articulaciones pueden sensibilizar las neuronas de la raíz dorsal de la médula espinal en animales, produciendo un aumento de la excitabilidad (la cual podría mediar el dolor que se siente durante los movimientos articulares normales) y de la actividad espontánea (la cual podría constituir el fundamento aferente del dolor de reposo).³ Además, los mecanismos inhibitorios endógenos del dolor pueden activarse en animales con artritis, contrarrestando los efectos de la sensibilización central e incluso reduciendo la sensibilidad a los estímulos dolorosos.^{4,5}

Informes previos de un incremento de la sensibilidad del dolor a la presión en áreas no dolorosas, en un subgrupo de pacientes con OA dolorosa de la cadera^{6,7} indican que una disfunción de la modulación central de la aferencia nociceptiva podría estar presente en estos pacientes. Sin embargo, también se ha informado el deterioro de la modulación endógena del dolor en pacientes afectados por dolor de origen desconocido, tal como la fibromialgia, y algunas fuentes han sugerido que ésta es posiblemente la causa primaria del dolor.^{8,9}

En un estudio previo comprobamos que los pacientes con

fibromialgia manifestaban disfunción de un mecanismo inhibitorio endógeno del dolor (controles inhibitorios nocivos difusos (CIND)),¹⁰ así como también hiperalgesia o alodinia no limitada a las áreas dolorosas.⁹ En consecuencia, nos propusimos estudiar el efecto del dolor nociceptivo sobre la modulación endógena del dolor en pacientes con OA dolorosa de la cadera, antes y después del alivio quirúrgico del dolor.

Para llevar a cabo el trabajo formulamos la hipótesis de que si una falla en la activación de los mecanismos similar CIND es un signo de disfunción primaria del SNC (como se propuso para la fibromialgia), entonces se encontraría una función normal de los mecanismos similar CIND en la mayoría de los pacientes que padecen OA dolorosa. Por otro lado, si la incapacidad para activar los mecanismos similar CIND puede deberse a la actividad nociceptiva crónica, entonces podría esperarse una disfunción de dichos mecanismos en pacientes afectados por OA antes de la cirugía y, dado que se requiere la hiperestimulación nociceptiva en curso para mantener la disfunción, debería esperarse la normalización luego del tratamiento exitoso. Además, elaboramos la hipótesis de que si puede inducirse la sensibilización de la raíz dorsal de la médula espinal en la OA dolorosa, entonces debería esperarse que, debido a la amplia convergencia de las aferencias provenientes de las articulaciones, los músculos y la piel en las neuronas de la raíz dorsal de la médula espinal,¹¹ se manifesten signos de hiperalgesia o alodinia referida a los tejidos más allá de la articulación. Los cambios en la sensibilidad mantenidos por la hiperestimulación nociceptiva en curso deberían normalizarse después de la cirugía y, de este modo, podrían ser identificados.

En el ser humano, los efectos similar CIND se consideran cuando la estimulación condicionante nociva heterotópica (ECNH) induce la disminución de la sensibilidad dolorosa, o dicho de manera simple, los efectos similar CIND están involucrados cuando la inducción de dolor en una parte del cuerpo reduce la sensibilidad dolorosa en otras partes de éste. Se ha observado que los efectos similar CIND en el ser humano involucran estructuras supraespinales.^{12,13} Con el objeto de investigar la influencia del dolor nociceptivo crónico sobre los CIND, se examinó la percepción de diversas modalidades somatosensitivas en 15 pacientes con osteoartritis dolorosa de la cadera, antes, durante y 45 minutos

después de la ECNH. Trece pacientes fueron reevaluados en el término de 6 a 14 meses después del alivio quirúrgico del dolor.

Asimismo, se evaluaron controles sanos compatibles en cuanto a sexo y edad, en similares intervalos de tiempo, con fines de comparación. La prueba del torniquete submáxima de la extremidad superior se utilizó como ECNH. Se colocó un manguito de presión arterial en la región superior del brazo homolateral a la cadera dolorosa, y se infló a 270 mm Hg. Se solicitó a los individuos que realizaran un ejercicio estándar (levantar una pesa mediante la extensión de la muñeca), el cual ocasionó un dolor isquémico del brazo. El dolor se mantuvo mientras el manguito permaneció inflado. La intensidad estimada del dolor inducido por el torniquete fue mayor en el grupo de pacientes, comparado al de los controles, al comienzo pero no al final de la prueba del torniquete, en ambas sesiones.

Se llevó a cabo una prueba sensitiva cuantitativa (PSC) en forma contralateral al área más dolorosa en 13 pacientes y, por motivos técnicos, en forma contralateral a la segunda zona más dolorosa en 2 pacientes (región lateral del muslo $n = 12$, región anterior del muslo $n = 1$, región lateral de la pantorrilla $n = 2$). La función mecanorreceptiva de umbral bajo (umbrales de percepción al tacto superficial) se evaluó mediante los filamentos de Von Frey (Stoelting C, EE.UU.) según el método de los límites.¹⁴ Las pruebas cuantitativas de la sensibilidad térmica se efectuaron utilizando un equipo computarizado con un *thermode* de contacto basado en un elemento Peltier (Thermotest, Somedic Sales, Suecia).¹⁵ Los umbrales del dolor a la presión se determinaron utilizando un algosímetro de presión (Somedic Sales, Suecia), una versión modernizada del algosímetro descripto previamente.¹⁶ Se observó una disminución de la sensibilidad al tacto superficial ($p < 0.001$) y al frío inocuo ($p < 0.002$) durante la prueba del torniquete, tanto en los pacientes como en los controles, en ambas ocasiones, mientras que los umbrales de percepción al calor inocuo y al dolor por calor se mantuvieron sin cambios.

Esto concuerda parcialmente con estudios previos que demostraron aumentos de los umbrales de percepción a modalidades térmicas inocuas, pero ningún efecto sobre los umbrales de dolor al calor en sujetos sanos y sujetos con fibromialgia.¹⁰ En la primera sesión, los umbrales del dolor a la presión aumentaron durante la prueba del torniquete en los controles ($p < 0.002$), pero no en los pacientes. En la segunda sesión, los umbrales del dolor a la presión aumentaron durante la prueba del torniquete de igual forma en los controles ($p < 0.001$) y en los pacientes ($p < 0.02$). Así, de modo similar a lo que se informó acerca de los pacientes con fibromialgia, ninguna modulación del dolor a la presión se indujo mediante ECNH en pacientes con OA antes de la cirugía, lo cual sugiere una disfunción en los sistemas subordinados a los CIND.

La modulación normal del dolor a la presión inducida por la ECNH se observó cuando los pacientes fueron reexaminados ya sin dolor después de la cirugía, lo cual indicaba que la disfunción de los CIND había sido mantenida por el dolor nociceptivo crónico.¹⁷ Además, también se efectuó la PSC (ver antes) en el área más dolorosa en 14 de estos pacientes afectados por OA (es decir, el área del trocánter mayor femoral $n = 11$; la región glútea $n = 1$; la región lateral de la rodilla $n = 1$, y la región lateral de la pantorrilla $n = 1$) y en los controles respectivos, antes, y en 12 casos, después de la cirugía.

Comparados con los controles, los pacientes presentaban un aumento de la sensibilidad al dolor a la presión ($p < 0.002$), al dolor inocuo ($p < 0.03$), dolor por frío ($p < 0.05$) y una tendencia a un aumento de la sensibilidad al dolor por calor ($p < 0.054$) antes de la cirugía.¹⁸ Estas alteraciones sensitivas mostraban el mismo perfil que aquellos previamente comunicados en relación con el área más dolorosa en pacientes con fibromialgia.⁹ No se observaron diferencias significativas desde el punto de vista estadístico entre los grupos después de la cirugía, lo cual indicaba que los cambios en la sensibilidad habían sido mantenidos por el dolor nociceptivo crónico.¹⁸ Sin embargo, debería señalarse que en algunos cuadros clínicos de dolor crónico presumiblemente de origen nociceptivo, es decir, artritis reumatoidea y mialgia del trapecio, no se documentó disfunción de los mecanismos símil CIND ni un aumento multimodal de la sensibilidad a los estímulos somatosensitivos en el área dolorosa (la articulación inflamada y el músculo trapecio, respectivamente),¹⁹⁻²¹ lo cual pareció demos-

trar que estas anomalías no siempre se encuentran presentes en pacientes con dolor nociceptivo.

Actualmente, la propuesta de que el dolor nociceptivo crónico puede inducir cambios en el SNC que culminan en "dolor patológico" es materia de intenso debate. El "dolor patológico" puede definirse como el dolor que se inicia por aferencias nociceptivas que causan hiperexcitabilidad central, la cual —con el tiempo— se automantiene y persiste pese a la eliminación de la hiperestimulación nociceptiva.²² Así, mientras que el dolor nociceptivo es mediado por la aferencia nociceptiva, el "dolor patológico" es mediado por un trastorno de la modulación del dolor en el SNC. Esto se ha propuesto en cuadros dolorosos como la fibromialgia, donde la mayoría de los pacientes (> 80%) refiere un dolor localizado durante varios años, antes de desarrollar el dolor generalizado de la fibromialgia.²³ La experiencia clínica muestra que mientras el dolor localizado parece tener con frecuencia origen nociceptivo, el dolor generalizado de la fibromialgia no tiene ninguna fuente evidente de actividad nociceptiva que lo explique. La distinción correcta entre el dolor nociceptivo crónico y el "dolor patológico" es crucial para la elección de la terapéutica, ya que el dolor nociceptivo de larga duración puede ser curado mediante tratamiento exitoso de la fuente periférica de la aferencia nociceptiva, mientras que el "dolor patológico" requiere un tratamiento que influya sobre los mecanismos de modulación central del dolor. Sin embargo, el término "dolor patológico" sólo obtiene validez si puede demostrarse la posibilidad de distinguir condiciones de hiperexcitabilidad central mantenidas por la aferencia nociceptiva en curso, de aquellas que han adquirido el carácter de automan-tenidas, es decir, que persisten a pesar de la ausencia de hiperestimulación nociceptiva.

Los hallazgos de disfunción de los CIND y de aumento multimodal de la sensibilidad dolorosa dentro del área de máximo dolor en pacientes con OA, antes, pero no después del alivio quirúrgico del dolor, demuestran que el dolor nociceptivo puede causar disfunción de los mecanismos inhibitorios endógenos del dolor y también anomalías sensitivas.

En consecuencia, la investigación focalizada en la función de los mecanismos moduladores endógenos del dolor, en diversos cuadros de dolor crónico, presenta mucha importancia para aumentar la comprensión de la fisiopatología subyacente, aportar métodos para identificar y tratar pacientes con cuadros de dolor localizado y riesgo aumentado de dolor crónico generalizado y, por último, permitir el uso más racional de los tratamientos que dependen de la activación de mecanismos inhibitorios endógenos del dolor, como ciertas modalidades de terapia física, entrenamiento, estimulación nerviosa transcutánea y acupuntura.

Recepción: 29/11/2002 - Aprobación: 24/2/2003

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2003



Más información en www.siicsalud.com: dirección de correspondencia, bibliografía, resumen, abstract, full text.

Influencia de las variantes genéticas de proteínas surfactantes en la susceptibilidad a la tuberculosis



Artículo breve escrito por el autor para la edición en papel. El artículo amplio se publica en www.siiicsalud.com

Departamentos de Fisiología Celular y Molecular, y de Pediatría, The Milton S. Hershey Center, Pennsylvania State University College of Medicine, Hershey, EE.UU.



Dra. Joanna Floros

Profesora, Especialista en Fisiología Celular y Molecular y Pediatría. Departamentos de Fisiología Celular y Molecular, y de Pediatría, The Milton S. Hershey Center, Pennsylvania State University College of Medicine, Hershey, EE.UU.

Los análisis de regresión identificaron variantes genéticas de proteínas surfactantes o alelos asociados con aumento o disminución del riesgo (susceptibilidad), lo que sugiere que las variantes genéticas son marcadores útiles para el estudio de la tuberculosis.

Inmunidad, proteínas surfactantes y microambiente

Inmunidad

Durante los últimos 500 millones de años, desde la aparición de los peces agnatos (lampreas), los organismos vivos se protegen de los invasores extraños mediante dos sistemas de inmunidad, la inmunidad innata y la inmunidad adaptativa.¹ La defensa innata del huésped o primera línea de defensa fue el primer sistema en aparecer, hace 600 o 700 millones de años, y se lo encuentra en organismos primitivos como esponjas y estrellas de mar. Es un sistema rápido, que se activa pocos minutos después de la aparición del invasor y se caracteriza por una forma de ataque inespecífica. Esta inespecificidad de las moléculas de defensa innatas se debe a que reconocen patrones presentes en moléculas de diversas clases de invasores, y su actividad no depende del reconocimiento de antígenos específicos del patógeno. Por otra parte, la respuesta adaptativa es de aparición más tardía (500 millones de años), es específica (reconoce antígenos extraños es-

pecíficos), más lenta y se activa horas o días después de la aparición del invasor.

La mayoría de las moléculas de defensa innata pueden eliminar satisfactoriamente los millones de invasores extraños (bacterias, pólenes, otras partículas antigénicas o irritantes) que diariamente entran en contacto con el pulmón, sin necesidad de que intervenga la inmunidad adaptativa. No obstante, el compromiso de la capacidad funcional de las moléculas de defensa innata o una sobrecarga del sistema por aumento de la carga en el microambiente local activará la participación de la inmunidad adaptativa con el fin de resolver la infección.

A medida que se asciende por la escala evolutiva, parece aumentar la complejidad de las moléculas de defensa, según se evalúa con uno de los sistemas genéticos estudiados aquí: la proteína surfactante A humana. Tal vez esta mayor complejidad asegura más adecuada diversidad molecular para defender al organismo de un número creciente de peligros ambientales a medida que se cubren territorios más extensos (los animales superiores de la escala evolutiva) y se encuentran nuevos ambientes con diferentes tipos de pólenes, microorganismos y otros irritantes antigénicos. La molécula de defensa pulmonar innata del huésped SP-A (véase más adelante), que puede servir como ejemplo de esta complejidad evolutiva, incrementó la complejidad de su estructura mediante el aumento del número de genes (figura 1) y de su variabilidad genética (figuras 1 y 2). En la figura 3 se observa una representación esquemática de la variabilidad genética. Los roedores tienen un único gen de SP-A, pero posteriormente, la aparición de los primates marcó el desarrollo de un episodio de duplicación en el locus genético de SP-A (figura 1), lo que produjo dos genes funcionales (SP-A1 y SP-A2). Los genes de SP-A humanos se identifican por su mayor complejidad, tanto en las regiones codificantes de proteínas como en las no codificantes; esto produce diferencias cualitativas²⁻⁴ y cuantitativas,^{5,6} respectivamente. Suponemos que la complejidad de la SP-A ilustrada en la figura 2, al menos en parte, es una característica única de los seres humanos. Los experimentos de extensión de primers brindan datos con algún sustento para esta hipótesis.^{7,8} Sugerimos que las moléculas de defensa innata del huésped correspondientes a la proteína surfactante (véase más adelante), SP-A y SP-D, desempeñan algún papel en las etapas iniciales de la defensa contra la tuberculosis.

Proteínas surfactantes

Las proteínas surfactantes pulmonares SP-A, SP-B y SP-D cumplen importantes funciones en la defensa del huésped (SP-A, SP-D), la regulación de los procesos inflamatorios en el pulmón (SP-A) y la función y la estructura pulmonares (SP-B, SP-A).^{9,10} Se demostró que tanto la SP-A como la SP-D se unen al *Mycobacterium tuberculosis* y regulan su fagocitosis por los macrófagos alveolares.¹¹⁻¹³ En el ser humano existen dos genes de SP-A (SP-A1 y SP-A2) y cada uno de ellos se puede encontrar en diversas formas genéticas en la población general (figura 1).

En este trabajo, me referiré a estas formas como variantes genéticas o alelos. La SP-A1 (6A, 6A², 6A³, 6A⁴) y la SP-A2 (alelos 1A, 1A⁰, 1A¹, 1A², 1A³, 1A⁵) difieren entre sí en las regiones codificantes y no codificantes de proteínas. Las primeras contie-

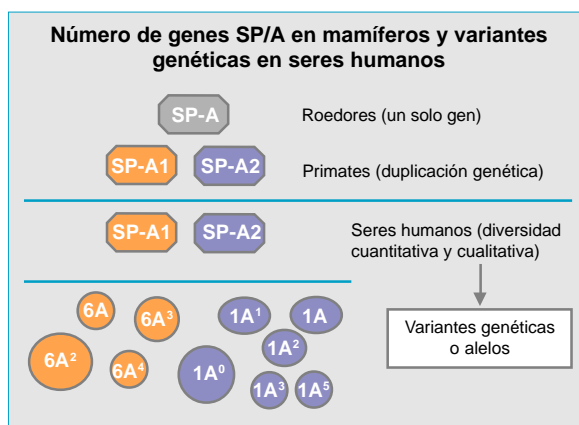


Figura 1. Número de genes de SP-A en mamíferos y variantes genéticas en seres humanos. Los roedores tienen un único gen de SP-A. Los primates y los seres humanos tienen dos genes de SP-A (SP-A1 y SP-A2). Además, en estos últimos se observa considerable diversidad. Se presentan las variantes genéticas o alelos⁴³ observados con mayor frecuencia en seres humanos, con las secuencias codificantes. Estos alelos se clasifican según las diferencias en las secuencias de codificación. El tamaño del círculo de cada alelo intenta ilustrar esquemáticamente la frecuencia de estos alelos en la población general. Por ejemplo, los alelos 6A² y 1A⁰ son los hallados con mayor frecuencia en los genes de SP-A1 y SP-A2, respectivamente, en tanto que los alelos 6A y 1A⁵ son menos frecuentes en la población.

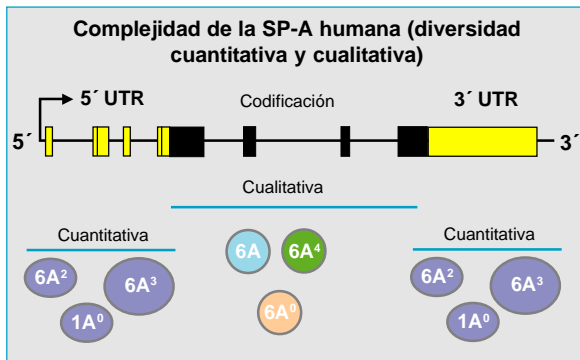


Figura 2. Representación esquemática parcial de la complejidad de SP-A en las secuencias codificantes y no codificantes. En la región codificante, se observaron diferencias en los nucleótidos que podrían modificar el aminoácido codificado, lo que da origen a variantes con diferencias funcionales o estructurales potenciales. En la región no codificante se observaron diferencias en la región no traducida 3' (3' UTR). Estas podrían ser importantes en la regulación de la expresión basal de SP-A y en la respuesta a agentes como los glucocorticoides. En la región no traducida 5' (5' UTR) se observaron diferencias en los nucleótidos y variaciones en las uniones. Una de estas regiones reguladoras (3' UTR, 5' UTR) o ambas pueden estar afectadas en la regulación de la SP-A. Esta variabilidad genética podría reflejar diferencias cualitativas o cuantitativas. Las diferencias podrían contribuir a la variabilidad individual de la susceptibilidad y podrían explicar las diferencias individuales observadas en este sentido. El tamaño del círculo de los alelos bajo 5' UTR o 3' UTR ilustra diferencias potenciales en la cantidad, en tanto que los diferentes colores en la región codificante ilustran diferencias funcionales/estructurales.

nen información para la molécula funcional—es decir, la proteína—y, por lo tanto, las diferencias entre los alelos en esta región pueden provocar diferencias cualitativas (figura 2).

Las regiones no codificantes (5' UTR, 3' UTR, figura 2) pueden participar en la regulación de la expresión del gen particular y, por lo tanto, las diferencias entre los alelos en esta región podrían provocar diferencias cuantitativas, es decir, en la cantidad de una proteína en particular, tanto en su nivel basal o en respuesta a diversos fármacos. Las diferencias entre alelos pueden ser pequeñas en condiciones normales y, por lo tanto, sin importancia fisiológica. No obstante, en ciertas circunstancias, como por ejemplo, en presencia de *M. tuberculosis*, las diferencias podrían magnificarse y desempeñar un papel importante en la determinación del estado de salud o enfermedad de un individuo en particular.¹⁴ Por cierto, existen evidencias que indican que existen diferencias cuantitativas^{5,6} y cualitativas^{2,3} entre las variantes de SP-A. También se demostró que algunas variantes se asocian con mayor o menor frecuencia de síndrome de distrés respiratorio en el recién nacido prematuro,¹⁵⁻¹⁸ con otitis media recurrente,¹⁹ infección por virus sincicial respiratorio²⁰ y enfermedad pulmonar obstructiva crónica.²¹ También se han identificado variantes genéticas de SP-D y SP-B, pero por el momento se ignora si se asocian con diferencias cuantitativas o cualitativas. Aunque la ausencia de expresión de SP-B en ratones²² o seres humanos²³ es incompatible con la vida, la disminución de sus concentraciones, como sucede en el caso de ratones heterocigotas SP-B (-/+)²⁴ provoca anomalías fisiológicas pequeñas pero significativas, como disminución de la distensibilidad y aumento del atrapamiento aéreo. En el ratón heterocigota (+/-), sólo se expresa un alelo SP-B y las concentraciones de la proteína son aproximadamente la mitad de las observadas en el ratón SP-B (+/+) homocigota, en el que se expresan ambos alelos. Pensamos que diferentes concentraciones de SP-B podrían influir sobre la función pulmonar, con alteración del microambiente local; a su vez, este cambio podría promover la susceptibilidad a la infección tuberculosa. En este estudio concentramos nuestra atención en los sistemas de defensa del huésped, las variantes genéticas de SP-A, SP-D y SP-B, así como los marcadores relacionados con esta última, conocidos como microsatélites.²⁵ Los microsatélites son regiones del genoma humano que exhiben gran variabilidad genética. En consecuencia, los microsatélites tendrían mayor sensibilidad (es decir, serían mejores "rótulos") para identificar subgrupos con diferente susceptibilidad al desarrollo de enfermedad. En este estudio se utilizaron los adyacentes a SP-B.

Con el fin de investigar el papel de la SP-A, SP-D, SP-B y marca-

dores microsatélites ligados a SP-B, estudiamos asociaciones de alelos marcadores con el fin de identificar las variantes genéticas o alelos de SP que se relacionan con mayor o menor riesgo de tuberculosis.²⁶ Se realizó un estudio con estas características por dos razones. Nuestra primera hipótesis planteaba que los marcadores genéticos de SP (y tal vez otros no estudiados aquí) podrían distinguir a los individuos con riesgo de presentar tuberculosis activa de aquellos que no desarrollan esta forma de la enfermedad. Por otra parte, si se conocieran mejor los mecanismos que conducen al desarrollo de tuberculosis en subgrupos de pacientes identificados por sus SP u otros marcadores, sería posible administrar fármacos u otras intervenciones terapéuticas específicos para cada subgrupo. En consecuencia, este tratamiento orientado más específicamente podría mejorar la evolución clínica de cada paciente.

Microambiente

Nuestra hipótesis parte de la presunción de que la enfermedad pulmonar refleja un desequilibrio de las complejas y diversas interacciones entre los factores genéticos y ambientales.¹⁴ Por ejemplo, un cambio en el microambiente, como el producido ante la presencia de un patógeno, podría tener una influencia considerable sobre la estructura o la función de las moléculas en el microambiente local. La magnitud de los cambios moleculares estructurales o funcionales podría depender de la genética del individuo (es decir, de la variante genética específica) y esto, a su vez, podría explicar por qué algunos individuos son más susceptibles que otros a una determinada enfermedad, en condiciones ambientales similares.

En el caso de las proteínas surfactantes, se demostró que la SP-A estimula la producción de TNF-alfa y de óxido nítrico por los macrófagos después de la incubación con bacilos de Calmette-Guerin.²⁷ Aún se debe determinar si las diferencias en la capacidad de las variantes de SP-A para estimular la producción de citoquinas proinflamatorias por las células THP-1, una línea celular semejante a los macrófagos,^{2,3} aumenta al máximo en presencia de un patógeno. Sin embargo, si así fuera, es posible que las moléculas surfactantes de defensa pulmonar sean uno de los factores que contribuyen a la patogenia de la tuberculosis.

Variantes genéticas de las proteínas surfactantes y tuberculosis

En un estudio piloto con individuos de nacionalidad mexicana determinamos los genotipos de SP-A, SP-B, SP-D y marcadores microsatélites adyacentes a SP-B en tres grupos de individuos:

- pacientes con tuberculosis activa (n = 107)
- individuos en riesgo (n = 71) convivientes con pacientes con tuberculosis y con prueba tuberculínica positiva
- individuos sanos, no fumadores (n = 101).

Con posterioridad, estudiamos la frecuencia de las variantes genéticas de proteínas surfactantes (o alelos) en los grupos estudiados mediante análisis univariados y multivariados. También determinamos si la presencia de una variante genética en particular del gen X podría alterar la susceptibilidad a la tuberculosis en individuos con una variante genética del gen Y. El fundamento de este conjunto de experimentos era la posibilidad de que la evolución de un conjunto de alelos que interactúan y contribuyen a la enfermedad difiera de la de otro conjunto de alelos de los mismos genes.

Los resultados demostraron que la frecuencia de diversas variantes genéticas difería significativamente al comparar el grupo con tuberculosis con los sujetos sanos de control o con el grupo con reacciones cutáneas positivas. Sobre la base del *odds ratio*, la frecuencia de dos alelos SP-A (1A³, 6A⁴), un SP-B (B1013_A) y un SP-D (DA11_C) así como la de ciertos alelos microsatélites aumentó o disminuyó en el grupo con tuberculosis, lo que sugirió que algunos eran factores de riesgo o de protección para la enfermedad. Además, la presencia de dos alelos de susceptibilidad, 1A³ y B1013_A o 6A² y 1A³ en el mismo individuo aumentaba aún más la susceptibilidad a la tuberculosis.

Los datos de este estudio piloto indicaron que las variantes genéticas de las proteínas surfactantes (más probablemente junto con muchos otros alelos marcadores) pueden ser útiles para iden-

tificar a los individuos con riesgo de contraer tuberculosis activa.

Debido al tamaño relativamente pequeño de la muestra en estudio, cabe advertir que algunos de los alelos significativos identificados podrían deberse simplemente al azar, aunque esta probabilidad es bastante baja.²⁶ Por el momento se desconocen los mecanismos subyacentes que determinan cómo aumentan o disminuyen el riesgo de tuberculosis las variantes significativas presentes en un individuo. No obstante, la información disponible sugiere que las diferencias en los nucleótidos de las variantes de proteínas surfactantes que pueden modificar o no el aminoácido codificado, pueden afectar la estructura, función o regulación de estas proteínas.^{2-5,7} Estas diferencias, a su vez, pueden afectar uno o varios procesos que intervienen en la patogenia de la tuberculosis. Por ejemplo, la SP-A unida al *M. tuberculosis* promueve su captación y fagocitosis por los macrófagos alveolares,^{12,13} y estimula la destrucción de las micobacterias.²⁷ Los mecanismos mediante los cuales se producen estos eventos mediados por la SP-A podrían incluir la unión de la proteína a los lipoglucanos micobacterianos,^{28,29} unión de la SP-A a un receptor específico del macrófago,³⁰ o destrucción de las micobacterias mediante una vía dependiente del óxido nítrico.²⁷ Por lo tanto, las variantes de SP-A (debido a sus diferencias genéticas) pueden exhibir distinta capacidad para regular uno o más de los eventos mencionados mediante sus diferencias funcionales/estructurales o cuantitativas. Tales diferencias podrían aumentar o disminuir el riesgo de tuberculosis activa en ciertas circunstancias.

Por cierto, se observaron niveles elevados de SP-A en individuos con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida)³¹ y se sugirió que el aumento de la SP-A favorece la destrucción de las micobacterias a través de la vía dependiente del óxido nítrico.²⁷ Es posible que la aparente discrepancia se deba a mecanismos diferentes, aún desconocidos, que actúan en distintos cuadros clínicos *in vivo* (por ejemplo, en presencia o no de sida). En consecuencia, la SP-A podría ser ventajosa o perjudicial para el patógeno, según los mecanismos que intervengan o las influencias del microambiente local en su función.

Por otra parte, la SP-D promueve la autoagregación de micobacterias³³ e inhibe la captación de *M. tuberculosis* por los macrófagos humanos.¹¹ Aunque la agregación de micobacterias no es necesaria para reducir la captación por los macrófagos, es posible que las micobacterias aglutinadas aumenten su depuración mediante mecanismos mucociliares. De acuerdo con la información disponible, la SP-D parece proteger de la infección por micobacterias al inhibir las etapas iniciales de la infección. Son interesantes los hallazgos recientes sobre el papel de las células dendríticas en la formación de granulomas pulmonares inducida por el bacilo Calmette-Guerin (BCG).³⁴ Las células dendríticas de estos granulomas exhiben una potente función de presentación de antígenos. Aunque recientemente se demostró que la SP-D estimula la presentación de antígenos por las células dendríticas,³⁵ se ignora si potencia esta acción en los granulomas inducidos por BCG. Debido a que las actividades de la SP-D pueden variar entre las distintas variantes genéticas, las diferencias entre éstas podrían brindar distintos grados de protección contra la infección por *M. tuberculosis* en dos puntos importantes. Ya sea por su influencia sobre las etapas iniciales de la infección mediante la inhibición de la captación de micobacterias por los macrófagos o en el comienzo de la respuesta inmunológica adaptativa mediante el aumento de la presentación de antígenos, promoviendo así la resolución de la infección.

Hipótesis y consideraciones finales

Las moléculas de defensa innatas del huésped, SP-A y SP-D, tienen acciones complementarias y que se superponen. Con respecto a la infección por *M. tuberculosis*, estas moléculas pueden actuar por diferentes mecanismos^{11,27} para eliminar el patógeno, aunque en ciertas circunstancias la SP-A³¹ puede promover la supervivencia de este patógeno intracelular.³² Estas observaciones sugieren la participación de diferentes mecanismos (al menos en el caso de la SP-A) en distintas circunstancias clínicas. Además, estudios *in vivo* e *in vitro* demostraron que la SP-A afecta la función de los macrófagos y de otras células del sistema inmunitario.^{27,30,36-41} Por lo tanto, la SP-A podría contribuir a la susceptibilidad de la infección por micobacterias mediante su efecto sobre la función de los macrófagos. Este efecto sería secunda-

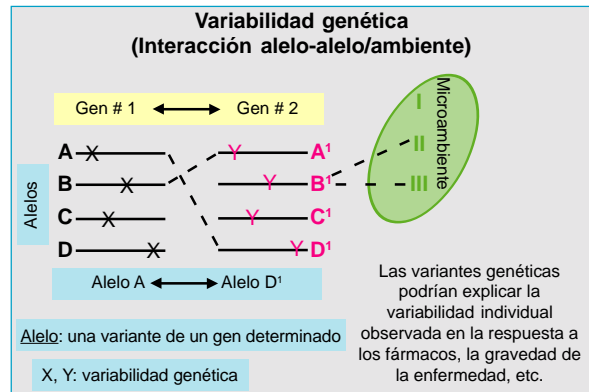


Figura 3. Representación esquemática genérica de la variabilidad genética. Se presentan dos genes hipotéticos, gen # 1 y gen # 2, con cuatro alelos cada uno -A, B, C, D y A', B', C' y D', respectivamente. Cada alelo o variante genética difiere (X o Y) de los otros alelos del gen correspondiente. También, el producto de un conjunto de alelos que interactúan (por ejemplo, A_D') puede diferir del de otros genes que interactúan (por ejemplo, B_A'). Además, las diferencias pueden aumentar en ciertas condiciones (por ejemplo, en distintos microambientes) y pueden determinar o contribuir a nuestro estado de salud o enfermedad. En otras palabras, nuestra variabilidad genética puede constituir la base para explicar la variabilidad individual observada entre los individuos en la respuesta a los fármacos, la gravedad de la enfermedad y otras características.

rio a diferencias en la actividad de las distintas variantes de la SP-A, las que podrían incluir:

- diferencias en su capacidad para unirse al *M. tuberculosis* o a los macrófagos
- diferencias en su capacidad para asegurar la eliminación o supervivencia del *M. tuberculosis* (las variantes de SP-D también podrían modificar la susceptibilidad del huésped mediante diferencias en su interacción con *M. tuberculosis*)
- diferencias en su capacidad para «iniciar» o regular la función de los macrófagos alveolares para combatir a los invasores perjudiciales.⁴²

Esto último se explica por la capacidad de las variantes de SP-A para producir citoquinas proinflamatorias de modo diferencial^{2,3} o mediante las diferencias potenciales en su capacidad para regular la expresión de moléculas de adhesión³⁶ u otras moléculas. Sugerimos que las diferencias en los alelos (como en presencia de un patógeno o de afectación de la función pulmonar) podrían incluso aumentar en condiciones de compromiso, con alteración funcional y fracaso de este sistema defensivo innato para resolver de inmediato la agresión. El fracaso de la capacidad de las moléculas de defensa innata para eliminar patógenos en el primer encuentro puede ser crítico en la progresión ulterior y el establecimiento de la enfermedad.

En resumen, las variantes genéticas de proteínas surfactantes pueden ser útiles para identificar a subgrupos de pacientes con mayor o menor riesgo de tuberculosis y, mediante sus diferencias genéticas, podrían contribuir en forma diferencial a la patogenia de esta enfermedad. Se requieren más estudios para determinar el mecanismo subyacente en distintos subgrupos de enfermedad con el fin de identificar puntos de intervención terapéutica específica para cada subgrupo, que permitan obtener una mejor evolución clínica en cada paciente.

Agradecimientos: Agradezco a la Sra. Sue Myers por el tipo del manuscrito. Subvención R37 HL34788 de National Institutes of Health.

Recepción: 13/11/2002 - Aprobación: 7/1/2003

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2003



Más información en www.siicsalud.com: bibliografía, resumen, abstract, full text y patrocinio.

Un nuevo modelo patogénico para la enfermedad de Kawasaki

IgA y patogenia de la enfermedad de Kawasaki Northwestern University, The Feinberg School of Medicine, Chicago. División de Enfermedades Infecciosas, The Children's Memorial Hospital, Chicago, EE.UU.



Artículo breve escrito por el autor para la edición en papel. El artículo amplio se publica en www.sicisalud.com

Dra. Anne H. Rowley

Profesora de Pediatría y de Microbiología/Inmunología, Northwestern University, The Feinberg School of Medicine, Chicago. Médica, División de Enfermedades Infecciosas, The Children's Memorial Hospital, Chicago, EE.UU.

La identificación de antígenos importantes en la patogenia de la enfermedad de Kawasaki permitirá avanzar en el desarrollo de una prueba diagnóstica, mejorar el tratamiento y, finalmente, prevenir esta enfermedad infantil potencialmente fatal.

La enfermedad de Kawasaki (EK) es una causa importante de cardiopatía adquirida en niños de todo el mundo.¹ Produce vasculitis aguda, que afecta en particular a las arterias coronarias y puede causar muerte súbita por ruptura de aneurisma coronario o infarto de miocardio. Los datos clínicos y epidemiológicos indican una etiología infecciosa, pero aún se desconoce el agente causal. En mi laboratorio, me he dedicado a aplicar las herramientas de la biología molecular moderna para determinar la etiología de la EK. El hallazgo de la causa de la enfermedad es crítico para el progreso en este campo. Al no conocerse la etiología del trastorno, ha sido imposible desarrollar una prueba diagnóstica. La aparición en todo el mundo de cuadros incompletos de EK² que no cumplen con los criterios diagnósticos clásicos demuestra, por un lado, que la definición clínica a partir de un caso no identificará a todos enfermos, y por otro, que se requiere con urgencia una prueba diagnóstica. Si no se conoce la causa, tampoco es posible desarrollar un tratamiento más específico y efectivo. Aunque la gammaglobulina intravenosa mejoró notablemente la evolución de los niños con EK,³ no todos los pacientes tienen buena respuesta y no existe un tratamiento adecuado para el subgrupo refractario. Tampoco será posible prevenir la EK hasta identificar su causa.

A lo largo de los años hemos utilizado numerosas técnicas diferentes de biología molecular para identificar al agente causal de la EK. Uno de tales experimentos incluía la detección selectiva de una biblioteca de expresión de ADNc creada a partir del tejido arterial de un niño fallecido por EK aguda. Para ello utilizábamos sueros de la fase de convalecencia del paciente y, luego, inmunoglobulina antihumana marcada con ¹²⁵I. El objetivo del experimento era detectar una interacción antígeno-anticuerpo entre una proteína expresada por un clon del ADNc en la biblioteca (tal vez una proteína microbiana) y un anticuerpo dirigido contra esa proteína contenida en el suero de la convalecencia del paciente con EK. Este método fue utilizado con éxito para identificar al virus de la hepatitis C como la causa principal de hepatitis no-A no-B de transmisión hemática.⁵ Durante el estudio inicial de la biblioteca de ADNc arterial de la EK, de inmediato observamos un resultado sorprendente. En apariencia, muchos clones de la biblioteca reaccionaban con el reactivo secundario de la inmunoglobulina antihumana, lo que sugería que en el tejido arterial la síntesis de inmunoglobulina era continua y de gran magnitud. Un dato interesante fue comprobar que la naturaleza de las células inflamatorias presentes en el tejido arterial de la EK sólo había sido informada en un caso, en el que se demostró infiltración de linfocitos T y macrófagos, sin evidencias de linfocitos B.⁶ No obstante, los informes anatomopatológicos de casos fata-

les de EK a menudo mencionaban la presencia de células plasmáticas en el infiltrado inflamatorio tisular.⁷ En consecuencia, realizamos tinción inmunofluorescente con anticuerpos dirigidos contra IgA, IgM e IgG en cortes congelados de tejido arterial de pacientes con EK. Esperábamos que las células plasmáticas portadoras de IgM e IgG fueran el isotipo predominante, ya que éstas constituyen la mayor parte de la masa de linfocitos B en la circulación periférica. Sin embargo, nuestros resultados indicaron que las células plasmáticas con IgA eran las que predominaban en el tejido, los plasmocitos IgM eran menos abundantes y los IgG, muy escasos.

Posteriormente examinamos cortes incluidos en parafina y fijados con formalina de arterias coronarias de otros casos fatales de EK y de individuos control. Observamos que las células plasmáticas con IgA estaban presentes en todas las arterias coronarias con EK aguda pero no en los cortes de control. Este hallazgo novedoso de la infiltración del tejido arterial con plasmocitos con IgA en la EK fue publicado en *The Journal of Immunology*.⁸ La presencia de células plasmáticas con IgA en los tejidos arteriales sugirió la posibilidad de la estimulación del sistema inmunológico en alguna localización mucosa durante la EK aguda. Además, era interesante determinar si las células plasmáticas con IgA infiltraban muchos tejidos diferentes en la EK aguda o si sólo se encontraban en las arterias coronarias. Por lo tanto, examinamos muestras de tejidos del aparato respiratorio, páncreas, riñón, hígado, glándulas suprarrenales y tiroides de pacientes con EK aguda y controles. Las células plasmáticas con IgA estaban significativamente aumentadas en el tejido traqueal de pacientes fallecidos de EK aguda en comparación con los controles ($p < 0.01$), un hallazgo similar a lo observado en niños con infecciones respiratorias virales fatales. Se detectaron células plasmáticas con IgA que infiltraban las arterias coronarias, el páncreas y el tejido renal en todos los pacientes con EK aguda. En alrededor de la mitad de los casos también rodeaban a los conductos biliares. No se observó infiltración del parénquima hepático, ni de las glándulas suprarrenales o tiroides.⁹ No pudimos determinar si se producía aumento de las células plasmáticas con IgA en el tracto gastrointestinal de los pacientes con EK, porque éstas eran abundantes tanto en los casos de EK como en los controles.

En conjunto, estos resultados sugieren firmemente que el agente etiológico de la EK ingresaría por el aparato respiratorio, lo que desencadena la respuesta inmunológica de IgA, con propagación sistémica al tejido arterial, el páncreas y el riñón.

Otros datos también apoyan la hipótesis de la entrada respiratoria del agente causal de la enfermedad. Hace más de 20 años, la investigación de dos epidemias de EK realizada por los Centros para el Control de Enfermedades (CDC) de EE.UU. indicó que los pacientes con EK presentaban mayor incidencia de enfermedad respiratoria precedente que los individuos de control; esta característica también se observó en otras epidemias de EK.^{10,11} La escasa frecuencia de la enfermedad en lactantes menores de 3 meses y en adultos indica que la infección es producida por un patógeno ubicuo, del cual estarían protegidos los niños más pequeños por la transferencia pasiva de anticuerpos maternos y al cual los adultos son inmunes como consecuencia de la infección asintomática previa. Como en muchas otras enfermedades respi-

ratorias infantiles, se observa predominio estacional de la EK en invierno y primavera.

Un tema importante era determinar si las células plasmáticas con IgA estaban presentes como parte una activación inmunológica inespecífica o si se encontraban en los tejidos por una causa específica (por ejemplo, para unirse a antígenos específicos).

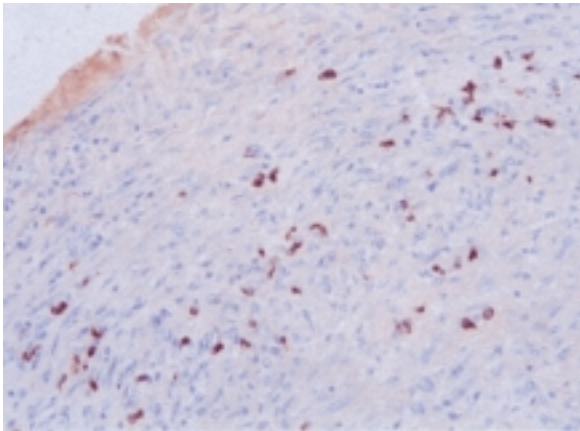


Figura 1. Las células plasmáticas con IgA infiltran un aneurisma coronario de un niño con enfermedad de Kawasaki aguda que resultó mortal (las células positivas aparecen de color marrón).

Si la respuesta de IgA era inespecífica, se podía esperar que los anticuerpos IgA fueran policlonales y que las células plasmáticas con IgA contuvieran diferentes genes de cadenas pesadas alfa con distintas regiones CDR3. Estas regiones de la cadena pesada de la inmunoglobulina son las más importantes de la molécula para la unión al antígeno. En cambio, si los anticuerpos IgA habían sido producidos en respuesta a un antígeno, se podía esperar un repertorio más limitado, con predominio de algunos anticuerpos IgA. En este último caso, la misma región CDR3 podría ser identificada en múltiples ocasiones en la población de genes alfa en el tejido. Por definición, los linfocitos B con la misma región CDR3 están relacionados clonalmente, lo que significa que se han originado en la misma célula B.

Con el fin de determinar si la respuesta inmunológica de IgA en el tejido arterial de la EK era policlonal u oligoclonal, aislamos clones de la cadena pesada alfa de la inmunoglobulina en la biblioteca de ADNc arterial de la EK y determinamos la secuencia de las regiones CDR3. Los resultados indicaron que la respuesta inmunológica de IgA en la pared arterial en la EK era oligoclonal o desencadenada por antígenos. Se observó que un tercio de 44 genes alfa de inmunoglobulina pertenecían a uno de cinco grupos de secuencias relacionadas clonalmente, lo que sugería que estos anticuerpos estaban dirigidos contra un número limitado de epitopes de un antígeno. El análisis de cortes de arterias coronarias incluidos en parafina de otros dos casos fatales de EK también mostró evidencia de una respuesta de IgA oligoclonal.¹² Para obtener más datos acerca de la naturaleza del infiltrado inflamatorio en la pared arterial en la EK aguda, examinamos aneurismas coronarios de ocho casos de EK aguda y hallamos que en el tejido predominaban las células T CD45RO (de memoria/activadas), células T CD8 (citotóxicas/supresoras) y macrófagos. Las células positivas para CD20 (células B) prácticamente estaban ausentes. Estos resultados indican que las células plasmáticas con diferenciación terminal –que no expresan CD20– son el único tipo de célula B presente en el infiltrado arterial. Los datos apoyan las hipótesis que plantean que la EK es la consecuencia de la infección con un patógeno intracelular, tal vez un virus, cuyos antígenos son presentados por moléculas de la clase I del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) y que los linfocitos T CD8 y los macrófagos son importantes en la patogenia de los aneurismas coronarios.¹³

Estos resultados condujeron a la elaboración del siguiente modelo patogénico de la EK.

Sugerimos que el agente etiológico ingresa a través de la vía aérea superior. Es probable que ingrese al torrente sanguíneo y que sus objetivos sean sitios seleccionados, como las arterias

coronarias, el páncreas y el riñón. En la vía aérea superior, el antígeno del agente etiológico es procesado en el tejido linfóide asociado al bronquio y se presenta formando complejos con moléculas de la clase I del MHC. Esto provoca la expansión de los linfocitos T CD8 y de los linfocitos B, que se “apropian” del antígeno, y se induce el cambio de los linfocitos B a células B con IgA. Los linfocitos T CD8 y las células B con IgA con la expansión clonal ingresan a la circulación general y migran a todos los tejidos corporales, en donde se produce una mayor expansión a nivel de los tejidos linfoides locales de las arterias coronarias, el páncreas y el riñón, que procesan los antígenos presentes en esos tejidos. Probablemente, las células B con IgA alcanzan su diferenciación terminal en células plasmáticas en los tejidos blanco debido a la presencia de citoquinas producidas allí por las células T. Estas células T y B específicas para el antígeno finalmente controlan la infección y las células inflamatorias abandonan los tejidos. No obstante, durante la respuesta inflamatoria, la destrucción de las fibras de colágeno y elastina por las proteasas producidas por las células inflamatorias en la pared arterial podría conducir a la dilatación o a la formación de aneurismas. Durante el proceso de remodelado de la pared arterial se deposita tejido fibroso, lo que tal vez produzca estenosis vascular a largo plazo.

Nuestros datos indican que los anticuerpos producidos en la pared arterial en la EK están dirigidos contra antígenos específicos. Los avances recientes en la inmunología molecular permitieron la síntesis *in vitro* de anticuerpos funcionales completamente ensamblados.¹⁴ Por lo tanto, estamos intentando sintetizar los anticuerpos IgA oligoclonales en nuestro laboratorio con el fin de utilizarlos como reactivos para detectar antígenos importantes en la patogenia de la EK. Este trabajo se encuentra en desarrollo y los resultados preliminares indican la presencia de un antígeno que se une al anticuerpo sintético de la EK en las muestras de tejidos ganglionar, esplénico, respiratorio y de arteria coronaria de los pacientes con EK, pero no en las de individuos de control. La identificación de antígenos importantes en la patogenia de la EK permitirá avanzar en el desarrollo de una prueba diagnóstica, mejorar el tratamiento y, finalmente, prevenir esta enfermedad infantil potencialmente fatal, diagnosticada con frecuencia creciente.

Recepción: 29/11/2002 - Aprobación: 13/1/2003

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2003



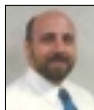
Más información en www.siicsalud.com: dirección de correspondencia, bibliografía, resumen, *abstract*, *full text* y agradecimientos.

Infecciones por virus La Crosse en Tennessee: una infección emergente

Communicable and Environmental Disease Services, Tennessee
Department of Health and Vanderbilt University School of Medicine,
Nashville, Tennessee, EE.UU.



Artículo breve escrito por el autor para la edición en papel. El artículo amplio se publica en www.sicisalud.com



Dr. Timothy F. Jones
Deputy State Epidemiologist, Communicable and Environmental Disease Services,
Tennessee Department of Health and Vanderbilt University School of Medicine,
Nashville, Tennessee, EE.UU.

En colaboración con el doctor William Schaffner.

En los últimos años se registró aumento generalizado de las enfermedades transmitidas por mosquitos en EE.UU. La aparición de la encefalitis por virus La Crosse nos recuerda, una vez más, la importancia de las medidas preventivas.

Introducción

El virus La Crosse, uno de los bunyavirus del serogrupo California, es la causa más frecuente de encefalitis por arbovirus en pacientes pediátricos de EE.UU. Los mosquitos lo transmiten al ser humano y provoca enfermedad esencialmente en niños.

En el pasado, la encefalitis por virus La Crosse era una infección que predominaba en los estados de la franja norte del medio oeste norteamericano. Desde 1993 se registra un nuevo foco endémico en la región sudeste, y la mitad de los casos informados en todo el país se producen en West Virginia.¹ En 1997, se informó un grupo de casos de encefalitis por virus La Crosse en pacientes pediátricos en el este de Tennessee.¹ Desde entonces, el virus aparenta ser endémico en la región.

El virus La Crosse se transmite al ser humano por la picadura de mosquitos infectados, en especial el mosquito de los huecos de los árboles en el este, el *Aedes triseriatus*. El mosquito de los huecos de los árboles se considera el reservorio primario del virus en la naturaleza.² Esta especie se reproduce en huecos naturales de los árboles, en neumáticos viejos y en diversos elementos fabricados por el hombre en los que se acumula agua. El *Ae. triseriatus* se alimenta activamente durante el día y tiene un radio de vuelo limitado.

Aunque anualmente se informan alrededor de 70 casos de encefalitis por virus La Crosse a los Centros de Control y Prevención de Enfermedades de EE.UU.,¹ se estima que cada año se producirían alrededor de 300 000 infecciones en seres humanos y que por cada caso informado se producen unas 1 000 infecciones asintomáticas o con síntomas leves.³⁻⁵ Las estimaciones de la relación entre infecciones inaparentes y aparentes en niños variaron entre 26:1⁵ y 1 500:1.⁴ En áreas muy endémicas, la

seropositividad aumenta con la edad y la prevalencia de anticuerpos puede alcanzar el 35% al llegar a la vida adulta.⁶ La encefalitis por virus La Crosse es una enfermedad esencialmente pediátrica; 75% de los casos informados se producen en menores de 10 años y sólo 3% en mayores de 20 años.² Después de un período de incubación de 3 a 7 días, los niños a menudo desarrollan un pródromo leve, típico de muchas enfermedades virales, que incluye fiebre, cefaleas, malestar y vómitos. En la mayoría de los casos, la enfermedad sigue un curso no complicado, con resolución de los síntomas al cabo de 7 u 8 días. Se desconoce la proporción de infecciones sintomáticas que evolucionan a encefalitis o meningitis, ya que la mayoría de los casos con sintomatología leve probablemente no son detectados y no se comunican a las autoridades de salud pública. Se informó que entre el 6% y el 15% de los pacientes que se recuperaron de cuadros de encefalitis por virus La Crosse sufren convulsiones recurrentes.² La tasa de mortalidad de los casos es inferior a 1%.⁷ Es difícil distinguir a las infecciones por virus La Crosse de otras infecciones virales del sistema nervioso central. La mayoría no se diagnostica clínicamente. En las que se establece el diagnóstico, las manifestaciones varían desde enfermedades virales inespecíficas hasta meningitis aséptica o encefalitis evidente. Los síntomas más frecuentes de la infección del SNC por el virus La Crosse entre 40 casos informados en Tennessee entre 1997 y 2000 incluyeron fiebre (98%), cefaleas (98%), vómitos (78%), rigidez de nuca (40%), cambios de conducta (63%), fotofobia (53%) y alteración del estado de conciencia (60%). A menudo se producen convulsiones (40%). El recuento leucocitario promedio en el líquido cefalorraquídeo (LCR) fue de 210 por mm³. La media de edad de los pacientes de Tennessee fue de 7.3 años; 95% de los casos de meningitis/encefalitis eran menores de 18 años y 65% eran varones.

Se requieren estudios de laboratorio específicos para establecer el diagnóstico de infección por virus La Crosse. La presencia de anticuerpos IgM específicos contra este agente en el LCR es diagnóstica. Los niveles séricos de anticuerpos IgM pueden permanecer elevados durante más de 9 meses en más de la mitad de los pacientes;⁸ por lo tanto, el diagnóstico serológico requiere la demostración de un cambio en el título de anticuerpos séricos (IgG o IgM) equivalente a cuatro veces el valor inicial. El diagnóstico también se confirma con la demostración de anticuerpos IgM específicos contra el virus La Crosse en LCR o suero mediante ensayo de inmunoenzimático (ELISA) de captura. Los anticuerpos IgM en suero se confirman mediante la demostración de anticuerpos IgG en otro ensayo serológico (como neutralización o inhibición de la hemaglutinación).⁹

Epidemiología en Tennessee

En 1997 se informaron diez casos de encefalitis por virus La Crosse en el este de Tennessee.¹ En los 33 años anteriores sólo se habían informado 9 casos en todo el estado. Desde 1997, todos los años se informan casos en la misma región (figura 1), con propagación gradual hacia el este (figura 2).

En 1998 y 1999 se realizó un catastro serológico para detectar anticuerpos contra el virus La Crosse en muestras de suero obtenidas por el laboratorio estatal en el este de Tennessee.¹⁰ Sólo se detectaron evidencias de anticuerpos

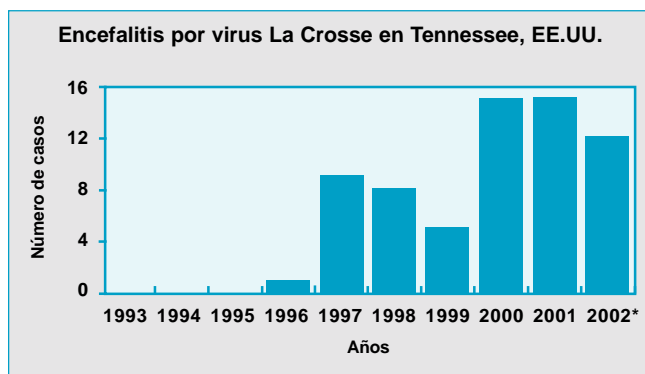


Figura 1. Número de casos de encefalitis por virus La Crosse informados en Tennessee, EE.UU. * Los datos del año 2002 son preliminares.

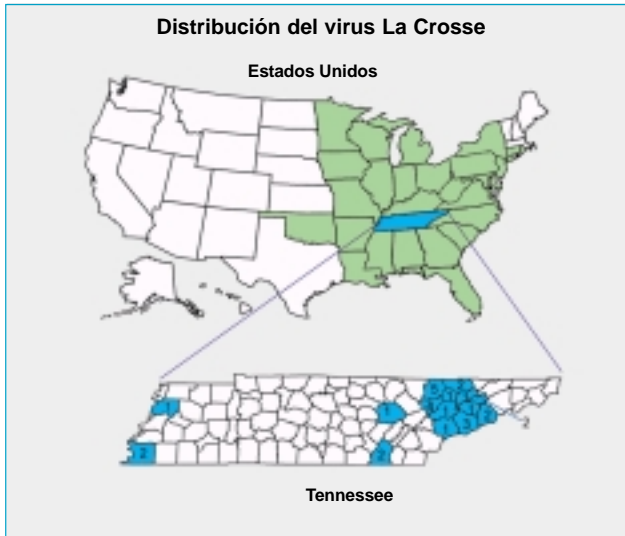


Figura 2. Distribución de los casos de encefalitis por virus La Crosse en EE.UU. Cada año se comunican, en promedio, 73 casos a los Centros de Control y Prevención de Enfermedades. Se informaron casos en 27 estados; aquellos informados entre 1997 y 2001 en Tennessee se agruparon en forma predominante en la región oriental del estado.

contra el virus La Crosse en 5 (0.5%) de 1 000 muestras de suero. Tres de estos 5 especímenes pertenecían a personas menores de 26 años. Los hallazgos indicaron que el virus La Crosse había sido introducido recientemente en la región, y no que se encontraba allí desde hacía muchos años pero no había sido identificado.

Para comprender mejor el surgimiento de la infección por virus La Crosse en el este de Tennessee, en el año 2000 se realizó un estudio de cohortes a ciegas.¹¹ Se incluyeron 40 niños con infecciones del sistema nervioso central, en 16 (40%) de los cuales posteriormente se confirmó por métodos serológicos la infección por el virus La Crosse. Los factores asociados significativamente con ella incluyeron el número promedio de horas por día que el paciente se encontraba al aire libre (5.9 horas para los casos por virus La Crosse vs. 4.0 horas para el resto de los pacientes; $p = 0.049$), vivienda en un terreno con uno más huecos en los árboles en un radio de 100 m (riesgo relativo = 3.96; $p = 0.028$) y la carga de *Aedes albopictus* alrededor de la vivienda (que fue más de 3 veces mayor en los casos de encefalitis por virus La Crosse).

Discusión

El *Ae. triseriatus*, o mosquito del hueco de los árboles del este, es el vector primario del virus La Crosse.³ El virus se transmite en esta especie de mosquito en forma vertical (por vía transovárica) u horizontal (venérea). Diversos mamíferos pequeños, tales como la ardilla listada del este, la ardilla gris y el zorro rojo, pueden actuar como huéspedes de amplificación.³ Este aspecto de la biología del virus La Crosse es considerablemente diferente de la del virus del Oeste del Nilo; por ejemplo, posee un ciclo natural avemosquito. En el año 2000, el virus La Crosse se aisló por primera vez de *Ae. albopictus* (mosquito del tigre asiático) infectados naturalmente en el este de Tennessee.¹² Con anterioridad, en estudios de laboratorio se había demostrado que esta especie era un vector competente del virus La Crosse, pero el agente nunca había sido identificado en mosquitos del tigre asiático infectados naturalmente. El *Ae. albopictus* fue introducido en los EE.UU. en 1985 y se propagó rápidamente a unos 30 estados.

Actualmente es el mosquito más abundante en Tennessee. El *Ae. albopictus* es un picador agresivo que comparte un nicho ecológico con el *Ae. triseriatus* y puede reemplazar rápidamente a esa especie en sus áreas de reproducción, en especial en los ambientes peridomésticos. Es un vector natural del dengue y puede desempeñar un papel en la transmisión de otros arbovirus que afectan a los seres humanos.¹³ Será importante continuar con el estudio de la importancia de la transmisión por *Ae. albopictus* en la propagación del virus La Crosse a nuevas áreas.

No existe un tratamiento específico para la enfermedad provocada por el virus La Crosse. Debido a que sus vectores típicamen-

te se reproducen en huecos de los árboles o en envases creados por el hombre, puede ser difícil controlarlos con los aerosoles insecticidas utilizados a menudo para eliminar otras plagas de insectos. En áreas endémicas, el personal sanitario y los médicos deben conocer el diagnóstico posible de infección por virus La Crosse. Se deben alentar las medidas de protección personal; entre las principales se encuentran el uso de repelentes de insectos, vestimentas protectoras, evitación de las áreas infestadas y eliminación del hábitat de reproducción, como neumáticos descartados u otros recipientes que pudieran contener agua, en particular los que se encuentran próximos a áreas en donde juegan los niños.

Aún persisten varios interrogantes importantes acerca de la biología y la epidemiología del virus La Crosse. Por ejemplo, es probable que la rápida propagación del virus del oeste del Nilo en EE.UU. se deba a la dispersión de su reservorio natural más importante, las aves. Por el contrario, el virus La Crosse típicamente ha sido una enfermedad más localizada, con focos endémicos netos. No se conocen completamente las causas de la propagación del virus La Crosse a nuevas áreas geográficas. También se ignora por qué las infecciones primarias se manifiestan principalmente en niños, a diferencia de las provocadas por el virus del oeste del Nilo, que afectan especialmente a los ancianos.

Hasta hace poco tiempo, los arbovirus transmitidos por mosquitos no se consideraban una amenaza importante para la salud en EE.UU. La encefalitis de St. Louis ha provocado epidemias intermitentes, localizadas, pero el último brote importante se produjo en la década de 1970. En 1999, se introdujo el virus del oeste del Nilo en el nordeste de EE.UU., y a partir de entonces se propagó rápidamente por todo el país.

En 2002 se informaron alrededor de 3 600 casos en seres humanos en 39 estados, con más de 210 casos fatales.¹⁴ En 1999 se produjo una gran epidemia de encefalitis de St. Louis en Louisiana (20 casos) y en el año 2002, el mismo estado informó el mayor número de infecciones por virus del oeste del Nilo. Todos estos arbovirus tienen ciclos de vida, manifestaciones clínicas y características epidemiológicas diferentes.

Sin embargo, el aumento general observado de las enfermedades transmitidas por mosquitos en EE.UU. tiene importantes consecuencias. En particular, la epidemia reciente de virus del oeste del Nilo ha generado gran atención en los medios de comunicación y preocupación en la población. Aunque la comunidad médica debe realizar todos los esfuerzos para mantener en perspectiva la amenaza de las enfermedades por arbovirus en comparación con otros peligros para la salud pública, el estado de alerta de la población puede brindar una oportunidad para resaltar la importancia de la protección personal y la prevención de las enfermedades. La aparición del virus La Crosse y otros arbovirus en EE.UU. nos recuerda, una vez más, que no podemos ser complacientes con respecto a la prevención y el control de enfermedades, y que el surgimiento continuo de algunas y la reaparición de otras obliga a mantener una infraestructura de salud pública adaptable y con recursos suficientes.

Recepción: 12/12/2002 - Aprobación: 21/1/2003

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2003



Trasplante autólogo de precursores hematopoyéticos en el ámbito de la medicina ambulatoria

División de Enfermedades Infecciosas, Harper University Hospital, Wayne State University School of Medicine, Detroit, Michigan, EE.UU.



Dr. Pranatharthy H. Chandrasekar
 Profesor de Medicina, Infectólogo. División de Enfermedades Infecciosas, Harper University Hospital, Wayne State University School of Medicine, Detroit, Michigan, EE.UU.

El trasplante autólogo de precursores hematológicos de sangre periférica puede llevarse a cabo de manera segura y eficaz en pacientes ambulatorios.

El trasplante de precursores hematopoyéticos (HSCT) es un método comúnmente aceptado en el tratamiento de neoplasias hematológicas y no hematológicas así como en diversos trastornos genéticos.

Tradicionalmente, tanto el trasplante autólogo como el alogénico se realizan en pacientes internados. Hasta hace poco, las complicaciones infecciosas graves en los receptores de trasplante constituían un obstáculo fundamental en el éxito del procedimiento en el contexto ambulatorio. Desde que se cambió la práctica del trasplante de médula ósea por el trasplante de sangre periférica como fuente esencial de precursores hematopoyéticos, la duración de la neutropenia disminuyó considerablemente, con reducción de las complicaciones infecciosas.¹⁻³ Asimismo, la administración de factor estimulante de colonias de granulocitos se ha transformado en rutina, con lo cual se redujo aún más el periodo de riesgo de infección.⁴ Debido a ello, el HSCT se ha transformado en un procedimiento pasible de realizarse en el ámbito ambulatorio. El ahorro económico y la mejor calidad de vida son dos aspectos particularmente ventajosos en relación con este procedimiento. Sin embargo, sólo se han publicado unos pocos estudios al respecto y los datos acerca de complicaciones precoces (preinjerto y periinjerto) son escasos.⁵⁻⁹ Nuestro centro de trasplante (*Barbara Ann Karmanos Cancer Institute*) ha efectuado trasplante autólogo de precursores hematopoyéticos de sangre periférica (PB SCT) en el ámbito externo en mujeres con cáncer de mama metastásico. Con la finalidad de evaluar las complicaciones tempranas (primeras dos semanas luego del trasplante), realizamos un estudio retrospectivo en esta población uniforme de pacientes.¹⁰ Estudiamos 105 mujeres con cáncer de mama primario de alto riesgo o con cáncer de mama metastásico sometidas a PB SCT autólogo durante 1996 y 1997. El esquema de acondicionamiento consistió en ciclofosfamida intravenosa (iv), cisplatino iv y carmustina iv. Luego de la quimioterapia en altas dosis, las enfermas fueron dadas de alta y controladas diariamente en los consultorios externos de la clínica. Las células precursoras de sangre periférica fueron infundidas en las pacientes.

Simultáneamente se inició terapia con filgrastim (factor estimulante de colonias de granulocitos) que continuó hasta el injerto de médula. Se indicó profilaxis antibiótica con ciprofloxacina oral (500 mg tres veces por día) más rifampicina oral (300 mg dos veces por día) desde dos días antes del trasplante y se continuó hasta la aparición de fiebre, infección documentada o hasta que el recuento de neutrófilos fuese de 500 células/mm³ o más. La fiebre durante la neutropenia se trató empíricamente con antibióticos. La terapia antimicrobiana incluyó ceftriaxona iv una vez por día o tobramicina iv una vez al día y vancomicina iv también una vez por día.

Ambos fármacos se administraron durante los controles diarios en consultorios externos. Este esquema empírico se modificó según los hallazgos clínicos y microbiológicos, y el tratamiento se mantuvo en forma ambulatoria a menos que se registrara

fiebre persistente o surgieran complicaciones tales como hipotensión, sobrecarga de líquidos o mucositis grave. Las enfermas que debieron ser internadas fueron rápidamente dadas de alta una vez que el problema agudo se resolvió y siguieron controladas diariamente en consultorios externos. Las mujeres con infecciones documentadas clínica o microbiológicamente fueron tratadas hasta la desaparición completa de los signos y síntomas. Todas las enfermas recibieron clotrimazol, en dosis de 10 mg cinco veces por día como profilaxis antimicótica. El protocolo permitió la terapia antifúngica sistémica preventiva en pacientes con fiebre persistente o inexplicable a pesar de 5 días de tratamiento antibacteriano empírico. No se administró profilaxis antiviral y sólo se indicó aciclovir oral o iv en caso de infección probable o documentada por virus herpes simplex (HSV).

La edad promedio de las mujeres fue de 45 años. Aunque la mayoría recibió células no seleccionadas, 9 de las 105 recibieron células seleccionadas CD34+. La duración promedio de la neutropenia fue de 7.5 días (5 días en 2 pacientes, 6 a 8 días en 86, 9 a 10 días en 16 y 11 días en una enferma). El 78% toleró la profilaxis antimicrobiana oral mientras que el resto debió ser tratado en forma parenteral. En el 71% se registró fiebre; no se identificó la causa en 64 de 75 pacientes. Cabe mencionar que el 29% no demostró fiebre durante la neutropenia, por lo que no requirió antimicrobianos en forma empírica. Se produjeron complicaciones infecciosas en 36 enfermas (34%) y hubo 40 episodios infecciosos. Los tipos de infección y la frecuencia se muestran en la tabla 1.

No hubo episodios de septicemia por gramnegativos ni tampoco infecciones micóticas sistémicas documentadas. En 6 oportunidades se registró bacteriemia por gérmenes grampositivos, cinco de ellas atribuibles a estafilococos coagulasa negativos y la restante a *Streptococcus viridans*. Las infecciones más comunes fueron por HSV. Todos las pacientes respondieron rápidamente al tratamiento antimicrobiano. La mucositis o diarrea grave, complicaciones habituales de la quimioterapia citotóxica, fueron muy raras. Los catéteres vasculares (*Arrowgard*, en subclavia) fueron removidos en 8 pa-

Tabla 1. Complicaciones infecciosas en mujeres con cáncer de mama sometidas a trasplante de precursores hematopoyéticos de sangre periférica en el ámbito ambulatorio.

Diagnóstico	Documentación		
	Microbiológica	Clínica*	Total
Bacteriemia			
Estafilococos coagulasa negativo	4	0	4
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	1	0	1
<i>Streptococcus viridans</i>	1	0	2
Celulitis	0	2	2
Neumonía	0	1	1
Infección en el sitio del catéter	2	3	5
Infección por virus herpes			
Perianal	3	2	5
Genital	2	3	5
Oral	10	3	13
Candidiasis oral	1	1	2
Vaginitis (causa desconocida)	0	1	1

*, sin confirmación microbiológica.

cientes y se sospechó infección en 6 de los 8 casos. El uso global de antibióticos, independientemente del régimen profiláctico, fue común. El 72% recibió agentes antibacterianos, 5 fueron tratadas con antifúngicos y 24 pacientes recibieron aciclovir. El antimicótico utilizado fue el fluconazol; ninguna paciente recibió anfotericina B o formas lipídicas de anfotericina B.

La mitad de las enfermas no requirió internación durante el periodo de estudio (hasta 14 días luego del trasplante). Cuarenta y una de las 53 pacientes fueron hospitalizadas por fiebre, 4 por náuseas y vómitos, y 7 por otros problemas (insuficiencia cardíaca, insuficiencia renal). La duración de la internación fue corta en la mayoría de los casos; 28 pacientes (53% de las internadas) permanecieron 3 días o menos mientras que 19 enfermas (36%) debieron permanecer entre 4 y 6 días (gráfico 1).

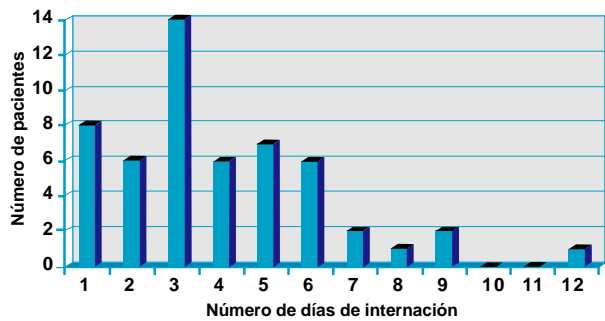
No se registraron fallecimientos o eventos adversos graves (transferencia a unidad de cuidados intensivos) durante el período de estudio. Debe remarcar que todas las pacientes estuvieron cerca del hospital, que el personal médico estuvo disponible las 24 horas del día y que en la clínica se les realizó un cuidadoso control.

El hallazgo más destacable fue la muy baja morbilidad infecciosa durante la neutropenia (período preinjerto), y las pocas infecciones registradas fueron de gravedad leve o moderada, sin fallecimientos o eventos adversos graves. Creemos que la baja incidencia de infecciones en el estudio obedeció al régimen de quimioterapia, que no se asocia con mucositis. De hecho, las manifestaciones clínicas indicadoras de mucositis (como dolor oral o de fauces, úlceras orales, vómitos y diarrea) estuvieron ausentes. Debido a que la mayoría de las infecciones que ocurren durante la neutropenia son endógenas, esencialmente de origen gastrointestinal, no fue sorprendente observar marcada reducción en la frecuencia de infecciones asociada con mucositis mínima o ausente. Con los regímenes de acondicionamiento que se acompañan de mucositis oral o gastrointestinal grave, la incidencia esperada de bacteriemia por gramnegativos y de otras complicaciones infecciosas es alta. Se han publicado al menos dos estudios que demostraron asociación entre la mucositis y la mayor frecuencia de infección en el contexto de trasplantes autólogos.^{11,12} La mucositis grado II a IV se acompañó de distinta frecuencia de infección ($p = 0.0001$, *odds ratio* = 3.4). Los investigadores notaron 33 episodios infecciosos (20 por bacterias grampositivas y 13 por bacterias gramnegativas) entre 150 receptores de trasplantes autólogos.¹² Entre los patógenos grampositivos, el estreptococo α -hemolítico de origen orofaríngeo fue causa de septicemia en pacientes que desarrollaron mucositis ulcerosa oral o gastrointestinal luego de la quimioterapia citotóxica.¹¹ Probablemente, las ulceraciones en la mucosa oral representaron la vía de entrada de este germen.

Ruescher y colaboradores encontraron que los pacientes con mucositis ulcerosa tenían 3 veces más riesgo de bacteriemia por estreptococo α -hemolítico que quienes no la demostraron (*odds ratio* = 3.2) en un grupo de enfermos sometidos a trasplante autólogo de médula por neoplasias hematológicas.¹¹ Asimismo, aquellos que presentaron úlceras orales, independientemente de la bacteriemia, debieron ser internados por más tiempo. La bacteriemia debida a estreptococo α -hemolítico no es trivial, y se observó que la demora en el tratamiento es causa de sepsis fulminante y muerte.^{13,14} Algunos centros con mayor frecuencia de infección por estreptococo α -hemolítico actualmente administran en forma rutinaria vancomicina en combinación con profilaxis para gramnegativos en pacientes con neutropenia febril. Así, es claro que la frecuencia y la gravedad de la mucositis oral o gastrointestinal asociada con el esquema de acondicionamiento deben tenerse en cuenta al estimar el riesgo de infección durante el trasplante autólogo.

La duración de la neutropenia, un factor reconocido de riesgo de infección, se reduce mediante tratamiento con factores estimulantes de colonias, por ejemplo G-CSF (filgrastim) y GM-CSF (sargramostim).⁴ Sin embargo, a pesar del uso de G-CSF durante el PBSCT autólogo, la neutropenia no se evita por completo. Se ha visto que, incluso, un período corto de neutropenia (5 días con recuento absoluto de neutrófilos por debajo de los 100 por mm^3) se correlaciona con el desarrollo de infección ($p = 0.0001$, *odds ratio* = 2.3) y con su evolución ($p = 0.0024$).¹² Muchos protocolos de trasplante autólogo de PBSCT actualmente incluyen en forma rutinaria el uso de factores estimulantes de colonias luego de la

Gráfico 1. Número de días de internación durante el período de 2 semanas luego del trasplante de células progenitoras de sangre periférica en el ámbito ambulatorio en mujeres con cáncer de mama. La duración de la internación osciló entre 1 y 12 días (3 días en promedio).



infusión de las células precursoras. Sin embargo, las recomendaciones de la *American Society of Clinical Oncology* y el panel de la *Infectious Diseases Society of America* no avalan el uso rutinario de factores estimulantes de colonias para tratar pacientes con neutropenia febril o afebril.^{15,16} La patología subyacente del huésped es un aspecto fundamental a considerar en el riesgo de infección durante el trasplante. En general, es común que los enfermos con tumores sólidos reciban regímenes menos intensos de quimioterapia, lo cual se asocia con períodos más cortos de neutropenia en comparación con los individuos portadores de neoplasias hematológicas. Por ello los primeros pueden tener riesgo de infección considerablemente más bajo. Asimismo, los pacientes con tumores sólidos pueden estar internados menos tiempo, con lo cual disminuye el riesgo de adquirir infección por gérmenes intrahospitalarios multirresistentes.

En nuestra investigación se empleó profilaxis antibacteriana de amplio espectro. Sin embargo, es importante evaluar el verdadero beneficio de dichos protocolos preventivos, especialmente en pacientes que reciben esquemas que no se asocian con mucositis. En los últimos años, el uso masivo de antibióticos en múltiples contextos (empírico, profiláctico y terapéutico) motivó un problema importante por la aparición de cepas con resistencia a múltiples antimicrobianos en pacientes sometidos a trasplante por cáncer.

En la profilaxis antibacteriana durante la neutropenia, el objetivo esencial es la eliminación selectiva de bacilos gramnegativos aeróbicos del intestino. En este sentido, las quinolonas son ideales y estudios con ciprofloxacina u ofloxacina durante la neutropenia mostraron su eficacia en la prevención de infecciones por bacterias gramnegativas.^{17,18} Sin embargo, en relación con el uso profiláctico de quinolonas surgieron dos aspectos de particular preocupación: la aparición de bacterias grampositivas (estafilococo y estreptococo resistentes a la metililina) con resistencia a las quinolonas como patógenos significativos y la frecuencia en aumento de infecciones por bacterias gramnegativas resistentes a quinolonas.¹⁹⁻²³ En este sentido se intentaron con diferente éxito diversas estrategias (como el uso de una quinolona más penicilina, un macrólido –claritromicina–, rifampicina) para la reducción o eliminación de bacterias grampositivas.²⁴⁻²⁶ El agregado de penicilina o vancomicina a la norfloxacina se asoció con reducción significativa de las infecciones estreptocócicas.²⁴ Con el agregado de claritromicina a ciprofloxacina, como profilaxis en PBSCT autólogo, se recuperaron cepas de estreptococo resistentes a macrólidos.²⁵ Con el esquema de ciprofloxacina en combinación con rifampicina, tal como se usó en nuestro estudio, aún se registraron casos de bacteriemia por grampositivos pero en muy baja frecuencia. Hidalgo y colaboradores encontraron que la profilaxis con ciprofloxacina más rifampicina, en comparación con ciprofloxacina en forma exclusiva, se acompañaba de menor frecuencia de bacteriemia por grampositivos en pacientes con tumores sólidos que recibieron PBSCT autólogo.

Sin embargo, no se encontraron diferencias entre los dos grupos en el tiempo que transcurrió hasta el inicio de la fiebre, incidencia de episodios febriles, uso de anfotericina B y duración de la internación.²⁶ Asimismo, el esquema profiláctico combinado se asoció con mayor incidencia de efectos adversos. En nuestras pacientes, el 22% tuvo intolerancia a la rifampicina. Ante estos

Tabla 2. Factores de bajo riesgo de infección grave en pacientes con neutropenia.

- Recuento absoluto de neutrófilos $\geq 100 / \text{mm}^3$
- Recuento absoluto de monocitos $\geq 100 / \text{mm}^3$
- Duración esperada de la neutropenia < 10 días
- Radiografía de tórax normal
- Pruebas aproximadamente normales de las funciones hepática y renal
- Neoplasia en remisión
- Ausencia de dolor abdominal; ausencia de cambios mentales o del SNC
- Picos de temperatura < 39 °C; sin aspecto de estar enfermo
- Ausencia de síntomas (hipotensión, hipoxia, neumonía, vómitos, diarrea)

Adaptado de la cita bibliográfica # 16.

resultados, es justificable que los profesionales cuestionen el agregado de rifampicina a la quinolona en la profilaxis, en especial en pacientes que recibieron un esquema de acondicionamiento que se asocia con baja frecuencia de infección bacteriana por estreptococo u otro germen grampositivo. Además, muchos pueden preguntarse si no sería conveniente reservar la rifampicina para el manejo de infecciones por micobacterias. Debido a que la resistencia a la rifampicina es de rápido desarrollo, parece adecuado evitar su uso con fines profilácticos. Este argumento es aún más válido en el caso de pacientes con bajo riesgo de infección, por ejemplo los que son tratados con regímenes de acondicionamiento que ocasionan mucositis leve y neutropenia de corta duración.

Diversos estudios demostraron la aparición de bacilos gramnegativos resistentes a las quinolonas durante la profilaxis con estos antibióticos.²⁰⁻²³ En una población semejante a la de nuestro estudio, investigadores españoles administraron ofloxacina a 132 mujeres con cáncer de mama sometidas a PBSCT autólogo,²⁷ y encontraron frecuencia creciente de bacteriemia por gramnegativos; es de destacar que el 71% de los bacilos gramnegativos aislados era resistente a la ofloxacina. Así, el uso de quinolonas o de cualquier otro antibacteriano con finalidad profiláctica debe ser meticulosamente evaluado. La frecuencia y la gravedad de la mucositis ocasionadas por el régimen de acondicionamiento, la magnitud y la duración de la neutropenia y las enfermedades subyacentes (tumores sólidos *versus* neoplasia hematológica) son factores cuya consideración es crucial. En las enfermas estudiadas (mujeres con tumores sólidos, tratadas con esquemas que respetan mucosas y se asocian con neutropenia de corta duración durante el PBSCT autólogo), las desventajas del uso profiláctico de antibióticos de amplio espectro podrían superar a los beneficios.

Nuestras enfermas adquirieron frecuentemente infección por virus herpes simplex orogenital o anal (23 de 40 episodios infecciosos). El 65% de las pacientes tenía serología positiva para este virus por lo que, actualmente, administramos aciclovir en forma profiláctica a todas las enfermas seropositivas durante la fase de preinjerto. En este sentido son preferibles los preparados orales menos costosos que la fórmula para uso iv. Cuando la mucositis es un factor significativo, el aciclovir iv parece más apropiado. En este contexto, dada la corta duración de la neutropenia, es más improbable la aparición de HSV resistente al aciclovir. Dignani y colaboradores evaluaron recientemente la eficacia del valaciclovir oral en la profilaxis en pacientes con serología positiva antiHSV sometidos a PBSCT autólogo.²⁸ El fármaco fue tan eficaz como el aciclovir por vía iv y de costo muy inferior. Por lo tanto, en la prevención de la reactivación de la infección por HSV, en áreas de elevada seroprevalencia, la profilaxis antiHSV estaría indicada en estos enfermos, independientemente del tipo de esquema de acondicionamiento o de la duración de la neutropenia. Otras enfermedades virales, como la ocasionada por el citomegalovirus, son infrecuentes en el contexto del trasplante autólogo y por ello la profilaxis no está indicada.

Las infecciones micóticas en pacientes que reciben trasplante habitualmente son causadas por *Candida* y menos frecuentemente por *Aspergillus*.²⁹ Son más frecuentes en el trasplante alogénico. La infección por *Candida* puede expresarse como candidiasis oral o vaginal, candidemia (habitualmente relacionada con catéteres vasculares) y, menos comúnmente, como candidiasis sistémica. Se vio que la profilaxis con fluconazol en receptores de trasplante

alógeno reduce la infección por *Candida* sistémica y superficial así como la morbilidad relacionada con la infección fúngica.^{30,31} En nuestro estudio, a pesar de la ausencia de profilaxis sistémica antimicótica, no se registraron casos de infecciones sistémicas por hongos o candidemia. Por lo tanto, sostengo que la profilaxis antimicótica sistémica (con fluconazol o echinocandins) está justificada durante el período preinjerto en pacientes similares a los que estudiamos.³² Esta política, sin embargo, no parece aplicable a todos los receptores de trasplante autólogo. Rotstein y colaboradores demostraron el beneficio de la profilaxis con fluconazol en receptores de PBSCT autólogo que no reciben en forma rutinaria factores estimulantes de colonias.³³ La infección por hongos filamentosos, aspergilosis, no se evita con el fluconazol y se observa típicamente en pacientes con neutropenia prolongada (de más de 2 semanas) o que reciben esteroides por enfermedad de injerto *versus* huésped. En trasplante autólogo, la falla o retardo del injerto así como la administración de esteroides por toxicidad asociada con el esquema puede colocar al enfermo en riesgo de aspergilosis invasiva. Afortunadamente, este escenario no es común durante el PBSCT autólogo. Además, en nuestra cohorte muy pocas pacientes recibieron tratamiento empírico con agentes antifúngicos por fiebre persistente. Durante estos períodos, se empleó exitosamente fluconazol en vez de anfotericina B u otras formas lipídicas costosas de anfotericina B. De esta forma se reduce la toxicidad y la nefrotoxicidad relacionadas con la infusión. Debido a que este grupo de mujeres tenía bajo riesgo de infecciones micóticas por hongos no *Candida* y no recibió fluconazol como profilaxis, el tratamiento empírico con fluconazol parece eficaz y adecuado. Por lo tanto, la clara comprensión de los factores de riesgo de infección micótica es esencial para determinar el tipo (o tipos) de poblaciones de sujetos receptores de trasplante que pueden beneficiarse más a partir de la quimioprofilaxis antifúngica. Debe recalarse que, a diferencia de los receptores de PBSCT autólogo, los individuos sometidos a trasplante alogénico, particularmente aquellos que reciben órganos de donadores no relacionados y los que padecen enfermedad de injerto *versus* huésped tratados con corticoides así como los que reciben un esquema de acondicionamiento no mieloablatoivo, están expuestos a mayor riesgo de enfermedad fúngica invasiva.³⁴ En resumen, nuestro estudio demuestra que el trasplante de precursores hematológicos autólogos de sangre periférica puede llevarse a cabo con seguridad y eficacia en forma ambulatoria. Las claves del éxito residen en la elección de los enfermos (aquellos con tumores sólidos y, por ende, con menor riesgo de infección); el empleo de un esquema que respeta mucosas; la neutropenia de corta duración y el uso de factores estimulantes de colonias; la profilaxis antibiótica y, tal vez más importante, el monitoreo diario estricto de los enfermos en el ámbito externo así como también la disponibilidad permanente del equipo de profesionales. En este contexto de bajo riesgo, debe reevaluarse la profilaxis con antibióticos de amplio espectro. El abordaje ambulatorio ha sido exitosamente aplicado en otras poblaciones de enfermos con cáncer. Por ejemplo, algunos pacientes fébriles neutropénicos cuidadosamente seleccionados fueron exitosamente tratados de manera ambulatoria con antibióticos orales.³⁵⁻³⁸ Se han identificado los factores que influyen en bajo riesgo de infecciones graves entre los enfermos neutropénicos (tabla 2). Los resultados son promisorios.

El trasplante en el contexto ambulatorio parece factible en receptores de trasplante autólogo y alogénico, por ejemplo, en aquellos que son sometidos a un esquema sin mieloablación asociado con neutropenia de corta duración. Parece oportuno evaluar esta posibilidad en poblaciones de pacientes con un riesgo global bajo de infección o de otras complicaciones, durante la fase de preinjerto. Dicha estrategia, en caso de confirmarse su éxito, será sin duda bienvenida por los administradores del área de salud, por los médicos y, fundamentalmente, por los pacientes.

Recepción: 21/11/2002 - Aprobación: 10/1/2003

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2003



Más información en www.siicsalud.com: dirección de correspondencia, bibliografía, resumen, abstract, full text y patrocinio.