

Salud(i)Ciencia es diferente

(viene de portada)

Los espacios de publicidad de Salud(i)Ciencia representan escaparates de un circuito científico que se recorre por el placer de la lectura y la necesidad de la actualización.

La variedad de las novedades y el estilo con que se exponen aseguran la vuelta de los visitantes.

Los lectores reconocen que los mensajes publicitarios de Salud(i)Ciencia no son condicionados por la edición simultánea de artículos afines a los intereses de los contratantes.

Las publicaciones que editan contenidos científicos determinados por los anuncios que venden pagan el precio de la pérdida de confianza. El circunstancial provecho se interrumpirá por el descrédito. La edición de artículos-avisos es detectada por los médicos, especialistas en encestar papeles, folletos y revistas con maestría de basquetbolistas.

Doce años atrás comenzamos a tejer la estructura sobre la que asentaremos Salud(i)Ciencia. Lectores y empresas permanecieron y aumentan. La paciente tarea dio sus frutos. La publicación nos expresa.

La concepción de SIIC

En estos difíciles años enfrentamos con nuestros ideales de gestión las campañas que proponían el desprecio por la producción local en beneficio de los bienes y la cultura importados. Practicamos los principios que fomentan la producción nacional con participación de los investigadores y trabajadores del país y el Mercosur.

Desde el inicio en 1980, la concepción iberoamericana de SIIC facilitó su nacimiento en la Argentina y la inserción en la totalidad de los países que conforman la región.

Las obras que produjimos, encauzadas en los criterios descritos, determinaron resultados que hoy lucimos con orgullo.

Junto a Medline

SIIC es la única organización de habla hispana y portuguesa citada en las revistas clave junto a *Medline*, *Science Citation Index*, *Current Contents*, *Excerpta Medica*, etc. Formamos parte del selecto grupo internacional que se dedica, con responsabilidad y continuidad, a la clasificación y difusión de información médica.*

Representamos para los autores, editores y asociaciones científicas de lenguas extranjeras la puerta de acceso a las decenas de miles de profesionales de la salud iberoamericanos que prefieren estudiar en castellano o portugués.

SIIC Data Bases

Las bases de datos con excesiva cantidad de colecciones por lo general proporcionan un listado de citas en varios aspectos comparable a las ofrecidas por los buscadores de Internet (Google, Altavista, etc.).

SIIC Data Bases pone mayor énfasis en la calidad de los títulos que abarca, porque la cantidad con poca atención de la calidad, además de ser una pérdida de tiempo, no aumenta la utilidad de la información recuperada.

Rafael Bernal Castro

Director editorial



- SIIC Data Bases es la única base de datos que contiene información biomédica regional y mundial escrita en castellano y portugués**.
- consulta el contenido de las mejores publicaciones periódicas,
- clasifica "bibliografía elegida" por expertos,
- concentra 65.000 informes,
- incluye artículos de calidad sin discriminación de sus orígenes geográficos, religiosos o culturales,
- SIIC Data Bases abarca 55 especialidades biomédicas.

Nuestras obras

Al finalizar 2003 habremos editado alrededor de 4.000 artículos originales,

escritos por investigadores de prestigiosas instituciones de América, Europa y el resto del mundo.

Mes tras mes publicamos en castellano y portugués más de 500 artículos escogidos de las principales revistas internacionales. Para alcanzar esa cifra, especialistas expertos leen miles de trabajos en inglés y otras lenguas.

Recuperamos la **Biblioteca Biomédica SIIC** para los miembros de la institución, los integrantes de las sociedades científicas y las empresas que nos acompañan.

El acervo de la biblioteca se compone de centenares de colecciones actualizadas, impresas en papel.

La tecnología informática y de comunicaciones de la biblioteca vincula a los usuarios con las bases de datos y revistas presentes en Internet.

El **Programa de Educación Médica Continua** de SIIC se compone de:

- la revista **Salud(i)Ciencia**, órgano oficial de la institución,
- 14 colecciones especializadas de **Trabajos Distinguidos**,
- la agencia **Sistema de Noticias Científicas** (aSNC), brazo periodístico de SIIC,
- la serie documental **Acontecimientos Terapéuticos**,
- y los sitios de SIIC *En Internet* (siicsalud, saludpublica, trabajosdistinguidos, siicinecologia) especializados, agrupados en www.siic.info***

Así como cambian las necesidades y expectativas de nuestra comunidad internacional de usuarios, también lo hacemos nosotros. SIIC renueva sus obras con las tecnologías y diseños adecuados para satisfacer los requerimientos generales y específicos que correspondan. Intentamos ser un compañero valioso de quienes buscan información para perfeccionar sus actividades. Para satisfacer a los profesionales que se actualizan es necesario actualizarse.

Reafirmamos el compromiso de colocar las obras de SIIC a disposición de las instituciones y profesionales del mundo. Continuaremos siendo la fuente de información preferida por la comunidad biomédica de habla hispana y portuguesa.

* Creamos y produjimos los primeros bancos de datos biomédicos en castellano. A partir de 1983, sobresalió *Index Internacional de Cardiología*, dirigido por los doctores Bertolasi, Favalaro y Rosenbaum. En 1987 presentamos *Index Internacional de Pediatría* bajo la dirección de los doctores Gianantonio y Roccatagliata y la participación de la Sociedad Argentina de Pediatría, entre otras sociedades de la región. En años sucesivos editamos *Obstetricia y Ginecología*, *Psiquiatría*, etc.

Aquellos bancos de datos de SIIC se elaboraban con recursos informáticos y –en la Argentina, Brasil y España– se editaban sobre papel.

** En junio de 2003 incorporamos las versiones en inglés de los trabajos originales escritos para SIIC.

*** Las páginas de SIIC para profesionales de la salud son las más consultadas de Iberoamérica (*Page Rank*, Google). Aproximadamente 450.000 usuarios visitan por mes un promedio de 2.5 millones de páginas de SIIC.



Sociedad Iberoamericana de Información Científica

Salud(i)Ciencia es una publicación de SIIC

Director Editorial Rafael Bernal Castro

Director 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 Continua (PEMC-SIIC)

Consejo Superior

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

Elias 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 Diez, Bernardo Dosoretz, Ricardo Drut, Juan Enrique Duhart, Miguel Falasco, Germán Falke, Pedro Figueroa Casas, Jorge García Badaracco, Estela Giménez, David Grinspan, Vicente Gutiérrez Maxwell, Alfredo Hirshon Prado, Rafael Hurtado, León Jaimovich, Silvia Jovitis, Miguel A. Largaia, Antonio Lorusso, Néstor P. Marchant, Olinio 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 Por, María Esther Río, Gonzalo Rubio, Ariel Sánchez, Amado Saúl, Elsa Segura, Fernando Silberman, Artun Tchoulanjan, Norberto Terragno, Roberto Tozzini, Marcelo Trivi, Máximo Valentiniuzzi, Eduardo Vega, Alberto M. Woscoff, Roberto Yunes, Ezio Zufardi.

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

Portada y pág. 8 - Luis Sáez, «REF/SG-4», óleo sobre tela, 1985-86; pág. 4 - Ramiro Tapia, «En la otra orilla» (detalle), óleo sobre tela, 1931; pág. 30 - Fang Lijun, «Grupo 2, N° 2, óleo sobre tela, 1992; pág. 31 - Gervasio Gallardo, «sin título» (detalle); pág. 32 - María Teresa Gómez Berrocal, «Mujeres» (detalle), óleo sobre tela; pág. 34 - Walter Lewy, «El camino» (detalle); pág. 36 - George Tooker, «Corporate decision», tempera sobre yeso, 1983; pág. 39 - Wassili Kandinsky, «Jorge y el dragón» (detalle), óleo sobre cartón; pág. 40 - Chris McEwan, «The ice maiden» (detalle), 1976; pág. 44 - George Seurat, «Los bañistas, Asnières», óleo sobre tela, 1883-84; pág. 46 - Nada Hegedusic-Jankovic, «El músico» (detalle), 1972; pág. 48 - Edward Hopper, «Hotel junto a la vía del tren», óleo sobre tela, 1952; pág. 50 - Ivan Vecenaj, «Moisés sobre el Mar Rojo» (detalle), 1972.

SIIC, Consejo superior

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

Los textos de Salud(i)Ciencia han sido seleccionados de la base de datos SIIC Data Bases. Con excepción de los artículos escritos para SIIC, firmados por sus autores, las demás novedades científicas fueron resumidas objetivamente por el Comité de Redacción Científica de SIIC. 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. Registro Nacional de la Propiedad Intelectual N° 272918. Hecho el depósito que establece la ley N° 11.723.

Impreso en G.S. Gráfica, San Luis 540, Avellaneda, Bs. As. Tel.: 4228-6682.

Tasas de supervivencia en pacientes con enfermedad renal. Influencia de la corrección de la anemia

Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Alemania



Dr. Joachim Möcks

Jefe de Análisis de Datos de Reconocimiento de Patrones Patológicos, Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Alemania.



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

Las ventajas de la corrección de la anemia en pacientes que se encuentran en tratamiento con diálisis son conocidas. Estos beneficios, relacionados con la elevación de los niveles de hemoglobina, probablemente se manifiesten también en quienes padecen nefropatía crónica.

Introducción

Gran parte de la morbilidad y la mortalidad de pacientes con nefropatía terminal (NT) que se encuentran en tratamiento con diálisis es de origen cardiovascular. Por cierto, alrededor de 40% de los que inician diálisis ya tienen evidencia de enfermedad coronaria (EC);¹ sólo en un 15%, aproximadamente, la estructura y la función del ventrículo izquierdo son normales.² La patogenia del daño cardiovascular en pacientes con NT es más compleja que en la población general. En estos enfermos son más prevalentes muchos factores de riesgo cardiovascular aterosclerótico.³ Además, a menudo están presentes factores de riesgo propios de la nefropatía tales como alteraciones hemodinámicas y metabólicas, incluidos la sobrecarga de volumen, el hiperparatiroidismo y la anemia.⁴ La anemia por lo general aparece mucho antes de que se requiera el tratamiento sustitutivo (TS); es decir, en la fase de nefropatía crónica (NC). Esto puede tener consecuencias graves porque la anemia se asocia con daño cardiovascular; y se ha demostrado que la disminución del nivel de hemoglobina es un indicador predictivo independiente de crecimiento del ventrículo izquierdo (VI).⁵ Además, la NC y la anemia son factores de riesgo independientes de mortalidad en pacientes con insuficiencia cardíaca.^{6,7} La situación se complica aun más porque la insuficiencia cardíaca, a su vez, puede causar anemia,⁸ lo que genera un círculo vicioso.

La corrección de la anemia con eritropoyetina humana recombinante (EPO-hr, epoetina) es un tratamiento de eficacia reconocida en pacientes con enfermedad renal.⁹ Este trabajo revisa las evidencias que indican que el tratamiento prolongado con epoetina tiene influencia positiva sobre el círculo vicioso de la anemia y la enfermedad cardiovascular, y ejerce un efecto positivo sobre la supervivencia en pacientes con NT. También se analizan los probables beneficios de la corrección temprana de la anemia en pacientes con NC.

Influencia del tratamiento con epoetina sobre el riesgo de mortalidad en pacientes con nefropatía terminal

Varios estudios retrospectivos demostraron que los niveles elevados de hematócrito/hemoglobina pueden mejorar las tasas de supervivencia en pacientes que reciben diálisis.^{10,11} También se demostró que la mejoría del hematócrito/hemoglobina después del tratamiento con epoetina tiene un efecto beneficioso sobre la mortalidad.^{12,13} Uno de los estudios más grandes analizó datos de más de 3 000 pacientes en hemodiálisis incluidos en 17 estudios clínicos con epoetina beta (NeoRecormon®).¹³ Estos datos se com-

pararon con los resultados obtenidos en pacientes de control no tratados de dos estudios (n = 246).

Al comienzo, los pacientes habían recibido hemodiálisis durante una media de 50.2 meses y su hematocrito inicial era de 22.6%. La afección preexistente más prevalente fue hipertensión (45.7%), seguida de cardiopatía (33.2%); 11.5% de los pacientes eran diabéticos. En la Tabla 1 se presenta la mortalidad durante el primer año de tratamiento para la población total tratada con epoetina beta y la población de los estudios controlados.

En comparación con los pacientes de control, los tratados con epoetina beta en los estudios controlados presentaron disminución de la mortalidad acumulativa de 20% aproximadamente para la mortalidad por todas las causas, y de aproximadamente 40% para las muertes asociadas con episodios cardiovasculares.

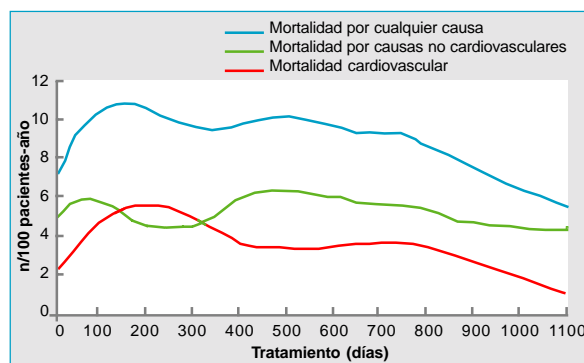
En la Figura 1 se ilustra la evolución estimada del riesgo de mortalidad en función del número de días de tratamiento. El crecimiento inicial del riesgo constituyó una distorsión esperada en virtud de la exclusión, en los ensayos clínicos, de los pacientes con expectativa de vida reducida (moribundos). De este modo, el número de muertes en el periodo inicial fue menor, y se tradujo en estimaciones del riesgo de mortalidad más bajas que las normalmente obtenidas en las poblaciones que reciben diálisis. El riesgo en los ensayos alcanzó los niveles habituales al cabo de

Tabla 1. Mortalidad durante el primer año de tratamiento con epoetina beta.¹³

	Población total tratada con epoetina beta (n = 3111)	Estudios controlados	
		Epoetina beta (n = 244)	Controles no tratados (n = 246)
Muertes	220 (7.1%)	17 (7.0%)	21 (8.5%)
Muertes cardiovasculares	115 (3.7%)	7 (2.9%)	11 (4.5%)
Mortalidad acumulada*			
Todas las causas	8.7	8.8	11.0
Cardiovascular	4.7	4.2	6.1

* Casos por 100 pacientes-año.

Figura 1. Evolución estimada del riesgo de mortalidad por número de días en tratamiento con epoetina.¹³ Reproducido con autorización de S Karger AG.

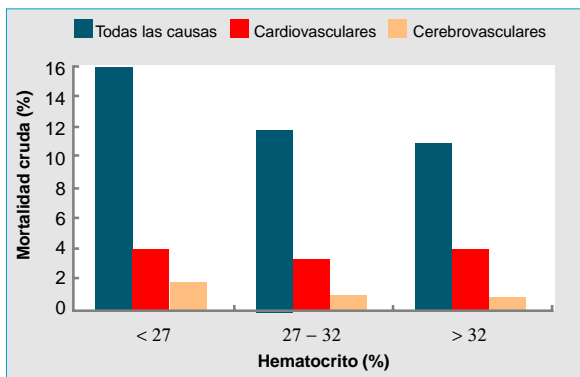


unos 100 días, aproximadamente, y a partir de entonces disminuyó en forma sostenida (Figura 1).

Para la población global de pacientes, la mortalidad por todas las causas disminuyó desde un pico cercano a 10 hasta alrededor de 6 muertes por 100 pacientes-año en el tercer año de tratamiento ($p < 0.01$). La proporción de muertes por causas cardiovasculares disminuyó desde un 50% a un 20% a 30% a lo largo de los 3 años. La declinación de la mortalidad cardiovascular no se pudo explicar por cambios en la distribución de covariables ni por abandonos o exclusiones del estudio. Por lo tanto, los resultados contribuyen a la evidencia, cada vez más abundante, de que la corrección de la anemia con epoetina beta a largo plazo se refleja en disminución del riesgo de mortalidad cardiovascular a lo largo del tiempo.

Otro estudio a gran escala analizó los datos de 5 000 pacientes en diálisis incluidos en el Registro de Diálisis de Lombardía, Italia, 71% de los cuales se encontraban en tratamiento con epoetina.¹² Los pacientes que recibían diálisis se controlaron durante 1996 para analizar la mortalidad por todas las causas y por causas cardiovasculares y cerebrovasculares. También se investigó la relación entre estas evoluciones y los niveles de hematocrito. El análisis de la mortalidad cruda mostró disminución de la media del riesgo de mortalidad por todas las causas a medida que aumentaban los niveles de hematocrito, ya fuera espontáneamente o como consecuencia del tratamiento con epoetina (Figura 2).

Figura 2. Tasas de mortalidad cruda durante 1996, de acuerdo con las causas de muerte y estratificada según el nivel del hematocrito.¹² Reproducido con autorización de Oxford University Press.



La mortalidad cruda por causas cardiovasculares fue menor en pacientes con hematocritos de 27% a 32%; 3.4% de los pacientes tratados con epoetina fallecieron por causas cardiovasculares, en comparación con 5.6% de los que no recibieron este tratamiento. Es interesante señalar que esta diferencia representa una reducción del 40% en el riesgo de mortalidad cardiovascular, un porcentaje de disminución similar al informado en el estudio de Möcks.¹³ En general, la tasa de mortalidad fue de 11.1% en pacientes tratados con epoetina y de 15.2% en los no tratados, lo que representa una disminución del riesgo de 30%. Por lo tanto, estos resultados demostraron que los hematocritos más elevados después del tratamiento con epoetina mejoran la supervivencia en general y, en particular, protegen contra la mortalidad cardiovascular.

Otros estudios demostraron que los niveles más elevados de hematocrito o hemoglobina se asocian con mejor superviven-

cia.^{10,11} Un estudio de casi 22 000 pacientes en hemodiálisis demostró que las concentraciones de hemoglobina ≤ 8 g/dl se asociaron con elevación al doble del riesgo de mortalidad ($p = 0.001$) al compararlas con los niveles de hemoglobina de 10 a 11 g/dl.¹¹ También un análisis retrospectivo de casi 75 000 pacientes en hemodiálisis demostró mejoría de la supervivencia asociada con hematocritos de 30% a 33% en comparación con hematocritos inferiores a 30%.¹⁰ Otra revisión de pacientes bajo hemodiálisis informó que quienes demostraban valores de hematocrito de 36% o más tenían, respecto de pacientes con hematocrito de 33% a $< 36\%$, tasas de mortalidad similares, de internación entre 16% a 22% menores y de gastos 8.3% a 8.5% más bajas.¹⁴ En conclusión, los grandes estudios retrospectivos hallaron, en su mayoría, una asociación entre niveles elevados de hematocrito/hemoglobina y menores tasas de mortalidad en pacientes que ya se encontraban en diálisis. El aumento de estos parámetros por el tratamiento con epoetina también parece ejercer un efecto protector sobre la mortalidad global y la secundaria a episodios cardiovasculares.

Influencia de la epoetina

Algunas evidencias indican que los beneficios del tratamiento con epoetina en pacientes con NT también se pueden observar en los que padecen NC pero no requieren diálisis. Se demostró que la corrección de la anemia en pacientes con NC influye sobre el daño cardiovascular; específicamente, la administración de epoetina puede inducir la regresión de la hipertrofia del VI (HVI)^{15,16} o, incluso, prevenir su desarrollo.¹⁷ Además, el manejo de la anemia antes de la diálisis se asocia con retraso del deterioro de la función renal.^{18,19}

Un gran estudio retrospectivo de pacientes del sistema estadounidense Medicare investigó el efecto del tratamiento con epoetina en el período de los 2 años previos al diagnóstico de NT. Los pacientes fueron clasificados en cinco grupos según el uso de epoetina antes de la NT (Tabla 2), que varió entre 0% (no recibieron epoetina) y más del 75% (la recibieron en más del 75% de los meses).

El tratamiento constante con epoetina (administración en más del 50% de los meses) se asoció con hematocritos significativamente más elevados al comienzo de la diálisis, en comparación con los que recibieron el tratamiento con menor frecuencia ($p < 0.0001$).²⁰ Además, la administración de epoetina se asoció con menor riesgo de enfermedad cardíaca.²¹ Esto podría explicar, al menos en parte, la mejor tasa de supervivencia observada en los pacientes que recibieron tratamiento constante (Tabla 2).²² Otro ensayo clínico entre pacientes tratados con epoetina en el período previo al desarrollo de NT también informó disminución del riesgo de mortalidad en los pacientes con NT incidente.²³ Aunque no se observó una relación directa entre el hematocrito anterior a la diálisis y la mortalidad, el beneficio más significativo de la indicación del tratamiento con epoetina sobre la mortalidad se evidenció en pacientes cuyos valores más elevados de hematocrito eran más altos ($> 31.8\%$; riesgo relativo ajustado, 0.67).

El estudio retrospectivo de los pacientes del sistema Medicare también informó que el tratamiento constante con epoetina se asoció con menores tasas de internación por insuficiencia cardíaca congestiva, cardiopatía isquémica y causas infecciosas,²⁴ así como con disminución de los gastos asistenciales.²⁵ Otra investigación, con resultados coincidentes, demostró que la anemia es un indicador predictivo independiente de la internación no programada antes del inicio de la diálisis.²⁶ Además, un estudio de pacientes con insuficiencia cardíaca clases III y IV de la *New York Heart Association* (NYHA) también informó que el tratamiento de la anemia se asociaba con disminución del riesgo de internación.^{27,28} Por lo tanto, existen numerosas evidencias que sugieren que la corrección temprana de la anemia tiene efectos beneficiosos sobre los factores de riesgo cardiovascular y la supervivencia. Además, la intervención temprana determina una relación favorable entre costos y beneficios por su influencia sobre factores tales como tasas de internación y costo del tratamiento de afecciones comórbidas asociadas con la anemia.

Tabla 2. Tasas crudas de mortalidad después del diagnóstico de nefropatía terminal según el tiempo de tratamiento con epoetina recibido antes del diagnóstico.²²

Tiempo posterior al diagnóstico de nefropatía terminal	Tratamiento con epoetina previo al diagnóstico de nefropatía terminal (porcentaje de meses)				
	0%	< 25%	25% - <50%	50% - <75%	≥ 75%
90 días	13.0	11.0	10.1	7.4	7.4
6 meses	23.2	20.5	17.2	15.0	14.3
1 año	36.2	32.4	29.4	27.1	26.1

Conclusiones

Se han demostrado las ventajas de la corrección de la anemia en pacientes que se encuentran en tratamiento con diálisis, y tales efectos, que se asocian con elevación de la concentración de hemoglobina, probablemente beneficien también a los que padecen NC. La corrección de la anemia parece afectar los factores de riesgo de enfermedad cardiovascular, lo que se traduciría en disminución del riesgo de mortalidad en pacientes que reciben diálisis. Además, como la anemia tiene lugar tempranamente en pacientes con NC, la intervención precoz para mejorar las concentraciones de hemoglobina podría disminuir aun más las tasas de mortalidad y prevenir anomalías cardíacas. Las evidencias clínicas reunidas hasta la fecha así lo sugieren. La demostración de los beneficios de la intervención temprana condujo a la formulación de las recomendaciones de la Fundación Nefrológica Nacional de EE.UU. (*US National Kidney Foundation*) para la detección

selectiva y el manejo de pacientes con NC.²⁹ En ellas se establece que el tratamiento con epoetina deberá mantener niveles de hemoglobina entre 11 g/dl y 12 g/dl. La adopción de estas recomendaciones probablemente mejorará en el futuro la calidad de la atención y el pronóstico de los pacientes con NC.

Recepción 20/11/2002 - Aprobación 15/1/2003

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



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

El estilo de vida occidental favorece la resistencia a la insulina

Kaiser Permanente of Georgia and Emory University School of Medicine, Tucker, Georgia, EE.UU.



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



Dr. Joshua Barzilay
Endocrinólogo, Profesor Adjunto de Medicina, Department of Endocrinology, Emory University School of Medicine, Tucker, Georgia, EE.UU.

(viene de portada)

Primero, libera factores vasodilatadores y vasoconstrictores con la finalidad de mantener el tono vascular y la fluidez de la sangre. El óxido nítrico (NO) es uno de los vasodilatadores más importantes, liberado por el endotelio. El endotelio también regula la homeostasis mediante su participación en la trombosis y fibrinólisis. Finalmente, el endotelio interviene activamente en la inflamación. Recluta glóbulos blancos en los sitios de lesión mediante la producción de moléculas de adhesión que permiten que dichas células se adhieran a su superficie y por la secreción de citoquinas. La disfunción del endotelio (DE) surge como consecuencia de un estado de desequilibrio entre estas múltiples funciones. La DE se asocia con vasoconstricción, adherencia de leucocitos, activación de plaquetas, trombosis, alteración de la coagulación e inflamación vascular. La infiltración de monocitos y macrófagos en la íntima y media origina las primeras lesiones en el proceso de la aterosclerosis. La liberación sostenida de factores de crecimiento y de marcadores de inflamación juega un papel muy importante en el desarrollo y ruptura de las placas de ateroma en coronarias.

Coincidentemente con la idea de que la aterosclerosis es un proceso inflamatorio, en la década del noventa se descubrieron otros hechos importantes. En primer lugar, se comprendió que la obesidad, especialmente la adiposidad central abdominal, se asocia con la secreción de citoquinas inflamatorias y proteínas,^{4,6} entre ellas el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), la leptina, la adiponectina y la interleuquina (IL) 6.

En respuesta a niveles altos de IL-6 se estimula la expresión del gen de la proteína C reactiva (PCR). La PCR es miembro de una familia de proteínas denominadas reactivas de fase aguda, cu-



yos niveles aumentan en respuesta a la inflamación. En segundo lugar, se hizo evidente que los factores de la coagulación tienen participación importante en la respuesta inflamatoria^{7,8} y que dichos factores también son reactivos de fase aguda. Finalmente, la investigación experimental demostró que las citoquinas afectan la sensibilidad a la insulina. Por ejemplo, el TNF- α genera un estado de RI al reducir la autofosforilación del receptor de insulina y los transportadores GLUT-4 en las células musculares, con lo cual se compromete la captación de glucosa por estas células.⁹⁻¹³ En virtud de toda esta nueva información, fue lógico preguntarse por ese entonces si la DM también se asociaría con inflamación. La mayoría de los pacientes adultos con DM tiene sobrepeso, muchos tienen elevación de los factores de coagulación y muchos presentarán o tienen aterosclerosis. Además, la

mayor parte de los adultos con diabetes tiene, por definición, RI. John Pickup (en Londres, Reino Unido) fue el primero en evaluar la asociación entre la DM y la inflamación. Demostró que los individuos con RI tienen niveles altos de proteínas inflamatorias respecto de los sujetos sin RI. La diferencia es aun más notoria en pacientes con enfermedad cardiovascular.^{14,15} Luego de las observaciones del doctor Pickup, varios grupos de investigación expandieron los hallazgos iniciales. No tardó en demostrarse que los enfermos con IR/DM tenían alta concentración de PCR,^{16,17} del inhibidor-1 del activador de plasminógeno,^{18,19} de factor VII¹⁸ así como mayor recuento de leucocitos^{20,21} y nivel elevado de TNF- α .^{22,23} En comparación con los enfermos sin RI/DM. Los estudios en parientes no diabéticos de pacientes diabéticos también revelaron mayor nivel de factores inflamatorios respecto de los sujetos sin parientes diabéticos.^{18,23} En forma global, estos resul-

tados sugieren que los individuos con diabetes y con RI tienen niveles de proteínas inflamatorias en sangre por encima de lo normal.

La prueba más firme de la asociación entre DM, RI e inflamación surgió, sin embargo, a partir de estudios prospectivos. El primero de ellos, *Atherosclerosis Risk in Community Study*, en 1999,²⁴ mostró que el riesgo de DM al cabo de 7 años de seguimiento era el doble en pacientes con mayor número de leucocitos respecto de individuos con bajo recuento de glóbulos blancos. Un estudio en mujeres reveló que la incidencia de DM podía anticiparse por los niveles de PCR y de IL-6.²⁵ Por su parte, un estudio de mi autoría, en adultos de 65 años o más, demostró que la PCR predecía la incidencia de DM.²⁶ Desde entonces se publicaron otros estudios adicionales que mostraron que los niveles de marcadores inflamatorios, tales como el recuento de glóbulos blancos, PAI-1, PCR y gammaglobulinas, predicen DM.²⁷⁻³⁶ Esta relación se observa en personas jóvenes y de mayor edad, en sujetos no blancos, en americanos, europeos y mejicanos. Los hallazgos sugieren firmemente que la inflamación interviene en forma crucial en la patogénesis de la DM.

Resistencia a la insulina, diabetes mellitus, inflamación y enfermedad vascular

Una vez establecido que la RI/DM tiene un componente inflamatorio surgió el interrogante acerca del papel de la inflamación en las complicaciones de la DM y, en particular, acerca de su participación en la aparición de DE y la posibilidad de que la inflamación sea el factor de conexión entre estos estados. El primero en sugerir que esto realmente era así fue John Yudkin (Londres, Reino Unido), quien encontró niveles altos de PAI-1, un marcador de DE, en personas con DM respecto de aquellas sin DM.^{37,38} Un trabajo posterior reveló que otros marcadores de DE, como la fibronectina y el factor Von Willebrand, se relacionan con mediciones de RI.³⁹ En otras palabras, la RI y los indicadores de DE aparecen agrupados.

Varios estudios posteriores evaluaron la relación entre la RI y la DE. En una investigación en adultos sanos sin DM o hipertensión, Gerald Reaven (de la Universidad de Stanford) demostró que el nivel de moléculas de adhesión solubles –un marcador de DE– está aumentado en relación directa con la RI.⁴⁰ Luego mostró que la concentración de dimetilarginina asimétrica (ADMA) –un inhibidor de la sintetasa de NO (NOS)– se correlaciona con la RI.⁴¹ La ADMA disminuye la actividad de la NOS endotelial y, en definitiva, es causa de alteración de la vasodilatación. En un trabajo con individuos de edad avanzada sin DM conocida, la mayor concentración de insulina (marcador de RI) se asoció con el nivel de la forma soluble de la molécula de adhesión intercelular.⁴²

Un mecanismo por el cual la RI puede iniciar o aumentar la DE es mediante la PCR. Cuando las partículas de colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad (LDLc) son opsonizadas por la PCR, son mejor captadas por los macrófagos, que se transforman en células espumosas en el espacio subendotelial.⁴³ Las partículas de LDLc aumentan las proteínas que inducen mayor producción de ADMA.⁴⁴ La PCR también estimula los macrófagos para producir factor tisular y activar el complemento en las placas de atero-

ma.⁴⁵ Finalmente, la PCR aumenta la producción de moléculas de adhesión por parte de las células endoteliales, fenómeno que contribuye con la mayor adhesión de los leucocitos a las paredes de los vasos.⁴⁶

Un segundo mecanismo por el cual la RI puede ocasionar DE es a través de la liberación de ácidos grasos proinflamatorios a partir del tejido adiposo. Los individuos con RI tienen elevación sanguínea de ácidos grasos libres.⁴⁷ Estos activan la proteína quinasa C, que inhibe la producción de la fosfatidilinositol-3-quinasa.⁴⁸ La última está involucrada en la producción de NOS.

En un tercer mecanismo intervendría la mayor producción de radicales libres. Los radicales libres, moléculas con electrones no apareados, son útiles en muchos procesos celulares que generan energía y nos protegen al atacar virus y bacterias. Cuando se producen en exceso, estos radicales libres secuestran electrones (u oxidan) y dañan las proteínas, grasas y ADN, con lo cual ocasionan lesión celular. Los radicales libres oxidan las partículas de LDLc y las tornan tóxicas para el endotelio. El endotelio es especialmente vulnerable, ya que está en contacto con la sangre y los tejidos y porque tiene contacto directo con los radicales libres circulantes. Diversos estudios muestran que las personas con RI y DM tienen radicales libres en exceso y deficiencia de antioxidantes. El grupo de Gerald Reaven estableció que los individuos no diabéticos con RI tienen mayor oxidación y que este fenómeno se relaciona con el riesgo de adquirir DM.⁴⁹

Hasta aquí he analizado la asociación de inflamación y enfermedad de grandes vasos en pacientes con RI/DM. ¿Qué pasa a nivel de la microvasculatura? Un análisis preliminar del *Cardiovascular Health Study* (aún no publicado) muestra que la microalbuminuria (MAL) –pasaje de pequeñas cantidades de proteínas en orina– se relaciona con marcadores de inflamación. En participantes con DM, un nivel alto de leucocitos se asocia con MAL. Por su parte, en pacientes sin diabetes y sin hipertensión, la MAL se asocia con la concentración de PCR. Estos hallazgos sugieren que la MAL (un estado que se asocia con mayor riesgo de enfermedad coronaria) es una situación inflamatoria, por un mecanismo incierto. Una posibilidad es que la inflamación induzca la producción de IL-6 por el endotelio que, en definitiva, conduce a cambios en la organización de la matriz extracelular del subendotelio e hiperpermeabilidad.⁵⁰

Estilo de vida: dieta y ejercicio

Hasta ahora se ha discutido la interacción entre inflamación, RI/DM y enfermedad vascular. Sin embargo, no se analizó el origen de la inflamación. ¿Es la inflamación consecuencia de la obesidad que se asocia con RI/DM o se produce por la aterosclerosis que luego exacerba la RI? Una tercera posibilidad es que exista otro factor común a la RI/DM y la aterosclerosis.

No hay por el momento respuestas categóricas para estos interrogantes. En cualquier modelo existe una asociación bidireccional entre la RI/DM y la aterosclerosis. Sin embargo, cada vez hay más evidencia de que otro factor, común a ambos estados, también interviene de manera importante. Este factor es el estilo de vida occidental, caracterizado por escasa actividad física y una dieta con elevada cantidad de grasas y calorías.

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

• 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.



Este estilo de vida es responsable, en países en desarrollo y desarrollados del incremento de la circunferencia de la cintura y, en consecuencia, del aumento de la prevalencia de RI/DM.

Asimismo, explican el incremento en la frecuencia de enfermedad cardiovascular. Este es un tema amplio; comentaré aquellos aspectos más importantes que tienen participación decisiva en inflamación, RI y DM.

En relación con la alimentación, los individuos que consumen la dieta occidental, que incluye carnes rojas y procesadas, productos lácteos con gran cantidad de grasa, frituras y granos refinados, dulces, postres, bebidas con un elevado contenido en azúcar y otros carbohidratos que se absorben rápidamente y que tienen un elevado índice glucémico (rápidamente absorbidos y digeridos), tienen mucho más riesgo de presentar RI/DM en comparación con quienes ingieren vegetales, pescado y ave, más fibra, más proteína y carbohidratos de absorción más lenta, menos refinados y con bajo índice glucémico.⁵¹

Una explicación para esta diferencia es que la dieta occidental se asocia con inflamación. Por ejemplo, Jarvi y colaboradores, en un estudio aleatorizado transversal en pacientes con diabetes tipo 2, compararon dietas con diferente índice glucémico (IG) durante dos períodos consecutivos de 24 días.⁵² La composición de los macronutrientes y el tipo y cantidad de fibra de la dieta fueron idénticos. Durante el estudio los participantes llevaron libremente su estilo de vida. Las dietas sólo diferían en el IG, el cual era moderado. Luego de 24 días, la actividad del inhibidor 1 del activador del plasminógeno (PAI-1) se normalizó en los individuos que ingirieron una dieta con bajo IG pero se mantuvo sin cambios en los sujetos con un IG elevado. La concentración plasmática de glucosa e insulina descendió en 30% en los sujetos que ingirieron la dieta con un bajo IG. Otra investigación en adultos de mediana edad mostró que la alimentación con elevado IG se asocia con elevación del nivel sérico de PCR.⁵³

La prevalencia aumentada de RI/DM es paralela a los cambios en el tipo de ácidos grasos consumidos.^{54,55} El mayor consumo de ácidos grasos n-6 (como grasa de pescado, carne de caza y hojas) fue reemplazado por el consumo de aceites de semillas ricas en ácido linoleico. Las modificaciones en la ganadería y en la crianza de aves también alteraron el contenido de n-6 de las proteínas animales consumidas.⁵⁶ Este desequilibrio se asocia con elevado contenido de eicosanoides derivados del ácido araquidónico (AA), como tromboxano A2 y leucotrienos, y con la producción de mediadores inflamatorios como citoquinas e interleuquinas.^{57,58}

La falta de ejercicio se asocia con mayor depósito de grasa visceral,⁵⁹ la cual se asocia con mayor producción de IL-6 y TNF- α , reguladores claves de la respuesta inflamatoria. Los luchadores japoneses son un buen ejemplo de cómo el ejercicio puede compensar los efectos dañinos de la obesidad. Los luchadores competitivos tienen la mayor parte de la grasa abdominal en forma subcutánea con relativamente poca cantidad de grasa en vísceras. Son capaces de mantener la sensibilidad a la insulina hasta que se retiran del deporte, momento en el cual comienzan a tener grandes cantidades de grasa visceral con mayor riesgo de RI/DM y de enfermedad cardiovascular.⁶⁰

Inflamación y tratamiento de la DM

Hemos visto que la inflamación se asocia con RI/DM y que interviene de manera importante en las complicaciones vasculares de la DM. ¿Cuál es la aplicación práctica de estos hechos? Aunque aún en forma precoz, la evidencia preliminar sugiere que la inhibición de la inflamación puede ser eficaz en el tratamiento de la DM y de sus complicaciones.

En modelos murinos de obesidad y de DM, se vio que la aspirina interfiere con la enzima IKK-B que fosforila la IK-B, una proteína cuya intervención es esencial en la inducción de factores proinflamatorios.⁶¹ En estos estudios se comprobó reducción en la concentración plasmática de glucosa y en la resistencia a la insulina inducida por las grasas.

En el hombre, dosis altas de aspirina (aproximadamente 7 g por día) mejoran la hiperglucemia en ayunas y posprandial en sujetos con DM.⁶² La reducción de la glucosa se acompaña de descenso del nivel de PCR.

Las tiazolidinonas (TZD), usadas para aumentar la sensibilidad a la insulina, reducen los niveles de citoquinas y la concentración intracelular del factor nuclear KB.⁶³ Se ha postulado que parte de la acción de las TZD que aumenta la sensibilidad a la insulina es a través de su acción antiinflamatoria.

Las estatinas reducen la inflamación y mejoran la función del endotelio.⁶⁴ Además, evitan la activación de monocitos a macrófagos e inhiben la producción de citoquinas, PCR y moléculas de adhesión celular. En el *West of Scotland Coronary Prevention Study* el único factor asociado con disminución en el riesgo de DM fue la asignación a tratamiento con estatinas.⁶⁵

En caso de que la dieta occidental sea responsable de parte de la inflamación que se asocia con RI/DM, su modificación conduciría a menor incidencia de RI/DM. De hecho, los estudios con grasas poliinsaturadas (PUFA) mostraron que la PUFA omega 3, especialmente presente en aceites de pescado, aumenta la producción de NO por parte del endotelio, mejora la relajación endotelial, inhibe la producción de citoquinas proinflamatorias, desciende la concentración de colesterol, evita la aterosclerosis y contribuye a evitar el accidente cerebrovascular.⁶⁶ Los suplementos de omega 3 se acompañan de descenso de los marcadores de disfunción endotelial, por ejemplo vWF y antígeno tisular activador del plasminógeno.⁶⁷⁻⁶⁹ Los omega 3 también tienen propiedades antiarrítmicas y la evidencia disponible les otorga cierto papel en la prevención secundaria de la enfermedad cardiovascular. Los aceites de pescado se asocian con mejoría significativa de la función del endotelio en pequeñas arterias periféricas en pacientes con hipercolesterolemia y DM.^{70,71} Estudios recientes mostraron que la ingesta de aceite de pescado aumenta la estabilidad de las placas de ateroma⁷² y reduce el riesgo de accidente cerebrovascular.⁷³ En virtud de estas observaciones es que las guías dietéticas de la *American Heart Association*⁷⁴ y de otras instituciones⁷⁵ recomiendan el consumo de aceite de pescado.

De manera similar, si la falta de ejercicio se acompaña de mayor inflamación, la recuperación de la actividad física se asociaría con menor nivel de marcadores inflamatorios, tal como lo demuestra la evidencia global. Las investigaciones muestran que el ejercicio (entrenamiento aeróbico y de resistencia) mejora la función endotelial^{76,77} y la sensibilidad a la insulina,⁷⁸ aumenta la lipoproteína lipasa que degrada los triglicéridos,^{79,80} reduce la tendencia a la coagulación⁸⁰ y la secreción de TNF- α y PCR,^{81,82} y disminuye la actividad aterogénica de las células mononucleares de sangre.⁸³

Si bien la evidencia es por ahora preliminar, los estudios apuntan a que las modificaciones saludables en el estilo de vida y ciertas terapias que influyen en el proceso inflamatorio pueden atenuar la RI y evitar o retrasar la aparición de DM. Es probable que, en un futuro cercano, la determinación de marcadores de inflamación se utilice como guía para el tratamiento de enfermos con RI y DM.

Recepción: 5/5/2003 - Aprobación: 1/7/2003

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



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

Coriocarcinoma no gestacional ovárico puro

Departamento de Obstetricia y Ginecología, Maulana Azad Medical College, Nueva Delhi, India



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



Dra. Deepti Goswami
Profesora adjunta, Departamento de Obstetricia y Ginecología, Maulana Azad Medical College, Nueva Delhi, India.

Dadas las diferencias clínicas, pronósticas y terapéuticas, es necesario distinguir entre el coriocarcinoma ovárico puro de tipo gestacional y no gestacional.

Introducción

El coriocarcinoma ovárico es una neoplasia extremadamente rara. Puede ser de tipo gestacional o no gestacional en cuanto a su origen. La mayoría de los coriocarcinomas ováricos son gestacionales en su origen, y surgen (más frecuentemente) como metástasis de tumores primarios uterinos u ováricos regresivos u ocultos, de un embarazo ovárico (menos frecuentemente) o en niñas a partir de metástasis de la placenta.^{1,2} La multiplicación de la incidencia de los embarazos ováricos por la incidencia de los coriocarcinomas produce un estimado de la incidencia de coriocarcinoma gestacional de ovario (GCO). Boronow calculó la incidencia de embarazos ováricos en 1/9 229.³ Se dice que la incidencia de coriocarcinoma es de 1/40 000 embarazos. Así, la incidencia estimada de GCO es de 1/369 millones, pese a que las cifras actuales son más elevadas (esto podría atribuirse a que la mayoría de los casos ocurren como metástasis de tumores primarios uterinos o tubáricos indetectables, y a que el embarazo ovárico posee mayor tendencia que el intrauterino a sufrir degeneración maligna).⁴

El coriocarcinoma no gestacional de ovario (NGCO) es un tumor mucho más infrecuente que el gestacional. La mayoría de los casos ocurren como tumores mixtos de células germinales y sólo unos pocos son coriocarcinomas puros. El coriocarcinoma no gestacional ha sido observado, también, en órganos sin origen genético, tales como la región submentoniana, el pulmón y el abdomen, donde aparece como resultado de una metaplasia o diferenciación divergente.⁵⁻⁷ El NGCO es un tumor de células germinales (GCT) que proviene de un teratoma o de un resto embrionario del ovario.⁸ Más a menudo, el NGCO ocurre como un componente de tumores de células germinales mixtas junto con otros elementos germinales, y sólo ocasionalmente en la forma pura. El primer caso de NGCO fue descrito por Pick en una niña de 9 años, en la que aparecía en combinación con un teratoma (GCT mixto).⁹ Nosotros hemos informado recientemente el caso de un coriocarcinoma no gestacional ovárico puro (estadio I) en una niña de 18 años. La paciente fue tratada mediante salpingo-ooforectomía unilateral y quimioterapia posoperatoria. El análisis de los 30 casos documentados de NGCO reveló que esta patología afecta mayormente a niñas o jóvenes pospuberales y ocasionalmente origina pubertad precoz. El NGCO parece responder a la combinación de cirugía y quimioterapia posoperatoria, pese a que los datos acerca de la eficacia a largo plazo del tratamiento son limitados.¹⁰

Histopatología

El coriocarcinoma ovárico es un tumor agresivo con células del citotrofoblasto y sincitiotrofoblasto dispuestas según un patrón plexiforme bifásico con formación de vellosidades. La mayoría de los NGCO ocurren en combinación con otros elementos germinales.¹¹ Deben estudiarse múltiples tacs y secciones del tumor para descubrir otros elementos germinales, para hacer así diagnóstico de coriocarcinoma ovárico puro. Las pacientes con coriocarcinoma puro presentan mejor pronóstico que las afectadas por coriocarcinoma asociado a otros tumores de células

germinales. Sin embargo, otros investigadores no han informado la misma tendencia. El pronóstico es más favorable cuando las metástasis son de coriocarcinoma puro.¹²

Marcador tumoral

Las células del trofoblasto producen gonadotropina coriónica humana (GCH), una hormona polipeptídica detectable en orina y suero, y se utiliza para hacer diagnóstico, monitorear la respuesta al tratamiento y efectuar el seguimiento del caso. Se ha dicho que el NGCO no presenta altos niveles de GCH, tal como lo hace el GCO, aunque se han informado niveles de GCH urinaria de 2 000 000 mUI/24 horas en un caso de GCT mixto con componente coriocarcinomatoso.^{13,14}

Metástasis

Estos tumores metastatizan primariamente por vía hemática más que a través de los linfáticos locales. Por ello, el diagnóstico temprano y la remoción quirúrgica completa ofrecen la mejor oportunidad de sobrevida a largo plazo.

Presentación clínica

La mayoría de los casos de NGCO ocurren en niñas y mujeres jóvenes. Los signos y síntomas del NGCO comprenden dolor abdominal bajo o en fosa iliaca, masa abdominal pélvica palpable, ascitis y trastornos producidos por las metástasis a distancia. Estos hallazgos son similares a los de las neoplasias ováricas, además de los síntomas propios de los títulos elevados de GCH.¹⁵ Las pacientes prepuberales pueden presentar pubertad precoz isosexual. La asociación de una masa ovárica con niveles positivos de GCH-β y pubertad precoz en una niña es patognomónica de esta neoplasia extremadamente rara. En mujeres adultas, el diagnóstico puede confundirse con un embarazo ectópico.¹⁰

Diagnóstico

El NGCO difiere del GCO en cuanto a la susceptibilidad a la quimioterapia y en la estadificación; por ejemplo, las metástasis pulmonares en el NGCO, que son estadificadas como tumores de células germinales, indican enfermedad en estadio IV, mientras que en el GCO este hallazgo indica una enfermedad metastática de bajo riesgo. Es importante asignar una etiología gestacional o no gestacional a un coriocarcinoma ovárico, no sólo por propósitos académicos sino por las posibles diferencias en cuanto a tratamiento y pronóstico. La presencia de otros elementos celulares germinales establece el origen no gestacional del coriocarcinoma. Sin embargo, probar que un coriocarcinoma puro ovárico es no gestacional implica una tarea dificultosa.

- La *presentación clínica* del tumor es a menudo útil para establecer la etiología. En una paciente sexualmente inmadura, incapaz de concebir o que nunca ha tenido relaciones sexuales, el tumor es probablemente un NGCO. Si la paciente ha superado la adolescencia y ha sido sexualmente activa, o si ha estado alguna vez embarazada, el origen gestacional es una fuerte posibilidad. Es difícil diagnosticar NGCO en ellas, dada la incompatibilidad que representan los antecedentes sexuales; además, se ha informado que ocurre GCO muchos años después de un aborto o un embarazo molar. Por ello la mayoría de los investigadores están de acuerdo en que el diagnóstico de NGCO puede ser

establecido con total certeza sólo en los casos que involucran pacientes prepuberales.^{4,11}

- La *presencia de un cuerpo lúteo* en aposición al coriocarcinoma ovárico puro es sugestiva, pero no patognomónica, del origen gestacional. Los estudios inmunohistoquímicos y de microscopía electrónica fueron incapaces de detectar diferencias ultraestructurales o funcionales entre el NGCO y el GCO.¹⁶ Las diferencias de pronóstico pueden atribuirse a las diferencias citogenéticas entre ambos.
- La *gonadotropina coriónica humana* es segregada por todos los coriocarcinomas y utilizada como marcador para seguir la respuesta al tratamiento. Pese a que se ha establecido que la NGCO no presenta valores tan altos como los que pueden observarse en la GCO, los niveles de GCH no permiten distinguir entre NGCO y GCO.⁴
- El *diagnóstico definitivo* del origen no gestacional de un coriocarcinoma ovárico puro en una mujer sexualmente activa sólo puede ser establecido mediante el análisis y comparación del polimorfismo de la longitud de los fragmentos de restricción (RFLP) del ADN del tumor, de la paciente y de su pareja, utilizando una sonda para minisatélites.¹⁷ El examen de los polimorfismos genéticos del tumor y su comparación con los hallados en la paciente y su pareja definirían la presencia o ausencia de ADN paterno, estableciendo así si un tumor es o no gestacional en cuanto a su origen. El NGCO posee idéntico polimorfismo del ADN que el de la paciente, sin relación con un embarazo previo o con aborto. No se debería hallar contribución paterna. De hecho, el examen de los polimorfismos genéticos haría posible determinar el embarazo que lo causó, en el caso de un GCO (por ejemplo, se esperaría que los tumores que son precedidos por una mola hidatiforme completa sean, al igual que ésta, androgenéticos en su origen).

El material utilizado para el análisis puede ser tanto tumor fresco como proveniente de tacos fijados en formalina y parafinados. El ADN proveniente de ellos es pasible de amplificación mediante la reacción en cadena de la polimerasa, aumentando así las posibilidades de diagnóstico genético. Se utilizan sondas específicas para cromosoma Y para minisatélites locus específicas, que pueden identificar RFLP muy polimórficas del ADN. Estas últimas poseen la ventaja de que el cultivo de células es innecesario, aunque presentan limitada aplicabilidad clínica debido a la restringida disponibilidad de estas técnicas de laboratorio.

Tratamiento

El tratamiento comprende, esencialmente, la remoción del ovario afectado.

Cirugía

Es indispensable efectuar una completa intervención para estadificación, la que permitirá determinar el manejo y el pronóstico. No existen evidencias de que la histerectomía mejore la sobrevida, pese a que es razonable efectuarla si es necesario reducir la masa tumoral de una enfermedad pelviana extendida. Las niñas y mujeres que deseen futuros embarazos serán tratadas con cirugía conservadora, por ejemplo, ooforectomía unilateral o salpingo-

ooforectomía, si el tumor no compromete el útero o el ovario contralateral (enfermedad estadio I). Si el tumor se encuentra ampliamente diseminado debe efectuarse una cirugía citorréductora.

Quimioterapia

La quimioterapia sistémica es empleada, esencialmente, a continuación de la cirugía. La GCO puede ser tratada con metotrexato o actinomicina-D, o con el régimen MAC (metotrexato, actinomicina-D y ciclofosfamida).¹⁸ Pese a que los pacientes con NGCO evolucionan bien con el régimen MAC, tal tratamiento no puede ser recomendado como óptimo. El NGCO conlleva el mismo mal pronóstico que las otras GCT no disgerminales. De este modo, una paciente con NGCO debería ser tratada con una combinación de quimioterapia de reconocida eficacia contra los tumores de células germinales.⁴ El régimen actual incluye bleomicina, etopósido y cisplatino (BEP).¹⁹ Los ciclos son administrados cada 21 días, y las dosis son:

- Bleomicina: 20 U/m² semanales
- Etopósido (VP-16): 100 mg/m² diarios durante 5 días
- Cisplatino: 20 mg/m² diarios durante 5 días

Seguimiento

La respuesta al tratamiento es controlada mediante ensayos cuantitativos sensibles para GCH-β, la que será evaluada semanalmente durante el tratamiento. Son necesarios al menos dos cursos de quimioterapia o más antes de que la GCH se torne indetectable.

Si el tratamiento fracasa en cuanto a la reducción continua de los títulos de GCH, o si la enfermedad recurre luego de la suspensión de la quimioterapia, la paciente debería ser reevaluada y tratada con un régimen quimioterápico diferente. Este podría incluir quimioterapia basada en ifosfamida con apoyo para células pluripotenciales hematopoyéticas. Chou y colaboradores informaron el tratamiento exitoso de una paciente con NGCO refractario utilizando quimioterapia en altas dosis con transfusiones autólogas de médula ósea.²⁰ Las lesiones metastáticas solitarias refractarias a la quimioterapia del NGCO pueden ser tratadas mediante cirugía de rescate.

Pronóstico

Pese a que la extremada rareza de estos tumores impide una opinión definitiva, se asume que el coriocarcinoma no gestacional de ovario posee un pronóstico menos favorable que el de tipo gestacional. Los tumores constituidos por coriocarcinoma puro parecen tener mejor tasa de respuesta al tratamiento que los tipos de células germinales mixtas.¹³

Recepción: 6/12/2002 - Aprobación: 23/1/2003

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



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

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

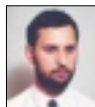
• Tel.: (54 11) 4342-4901 • Fax: (54 11) 4331-3305 • e-mail: admiedit@siicsalud.com • Dirección postal: SIIC, Casilla de Correo 2568, C1000WAZ Correo Central, Bs. As., Argentina.

La heparina protege la microcirculación de los tejidos blandos y tiende a evitar el desarrollo lesiones por presión

Medical Research Centre, Polish Academy of Sciences, y Medical Academy, Varsovia, Polonia



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



Dr. Grzegorz Szczesny

Assistant Professor, Department for Surgical Research & Transplantology, Medical Research Centre, Polish Academy of Sciences; Department of Orthopaedics and Traumatology, Medical Academy, Varsovia, Polonia

La heparina tiene capacidad preventiva en la aparición de lesiones por presión, al preservar la microcirculación de tejidos blandos, fundamentalmente en piel.

Las úlceras por decúbito son complicaciones frecuentes en pacientes gravemente enfermos. La presión de los tejidos blandos sobre las prominencias óseas reduce marcadamente el aporte sanguíneo, lo cual se asocia con hipoxia y necrosis local. Esta complicación a menudo se observa en enfermos inconscientes, paréticos o ancianos parcial o completamente inmovilizados, que no pueden cambiar de posición voluntariamente. La evidencia experimental indica que puede ocurrir isquemia local irreversible cuando la presión externa sobre la piel excede la presión capilar de 32 mm Hg durante largos períodos o si es superior a los 70 mm Hg aun durante un corto período (dos horas).¹ Se estimó que en personas acostadas en posición supina, la presión local ejercida sobre la piel a nivel de las prominencias óseas asciende hasta 100 y 150 mm Hg, fenómeno que puede ocasionar cambios necróticos.² Se han estudiado numerosas estrategias preventivas y terapéuticas para reducir la incidencia de estas complicaciones; los métodos fisioterápicos y el tratamiento farmacológico son algunas de las opciones disponibles en este sentido.³⁻⁷ El objetivo del estudio fue establecer la influencia de la heparina sobre la microcirculación de varios tejidos blandos de pata posterior de ratón inmovilizada, mediante la técnica de la microscopía fluorescente intracavitaria (IVM).

Material y métodos

Los experimentos se realizaron en 32 ratones macho sin pelo sometidos a anestesia con isoflurano. Antes de los experimentos, los animales fueron mantenidos en un ritmo diurno/nocturno de 12 horas y alimentados con comida de laboratorio y agua a demanda. Con la finalidad de mantener la normotermia, los animales se mantuvieron en una almohadilla a 37 °C con monitoreo de la temperatura corporal mediante un termistor intrarrectal. Los estudios se realizaron con una cámara de observación⁸ que permitió visualizaciones repetidas exactamente en las mismas áreas 30, 90 y 180 minutos después de la inyección de heparina (en dosis de 66 UI/kg). Se evaluó el efecto del tratamiento en zonas de piel con excisión oval que permitió visualizar la microcirculación en el tejido subcutáneo, músculo estriado, vena safena superficial y linfáticos paralelos (n = 8) y en áreas de piel sin lesión (n = 8). En los grupos control se administró solución salina en vez de heparina.

Se utilizó un microscopio fluorescente intravital con objetivo de inmersión en agua de 20 aumentos. La especificación del área bidimensional controlada por computación en combinación con el posicionamiento automático del microscopio permitió repetir las observaciones en la misma región y comparar, así, los cambios generados en el tiempo. Los hallazgos se visualizaron en un monitor de televisión y se grabaron en secuencias de 30 segundos en cinta de video S-VHS. Las observaciones registradas fueron posteriormente analizadas mediante un sistema computarizado especial.⁹ Para visualizar los vasos sanguíneos se inyecta-

ron 0.03 ml de FITC-dextrán (peso molecular 150 kDa, 50 mg en 1 ml de solución salina) por vía intravenosa antes del primer examen. La visualización de los leucocitos fue posible mediante la inyección de 0.03 ml de Rodamina-6G (2 mg en 1 ml de solución salina) cinco minutos antes de cada observación. No se reinyectó FITC-dextrán.

La densidad capilar funcional (FCD), marcador de perfusión sanguínea tisular, se definió como la sumatoria de la longitud de capilares perfundidos con glóbulos rojos por superficie en el campo de observación durante 30 segundos y se expresó en cm/cm².

Los diámetros de vénulas poscapilares en el tejido subcutáneo, músculo estriado y vena safena superficial se calcularon con un procedimiento automático computarizado. El número de leucocitos adherentes se definió como la cantidad de células inmóviles en 0.2 mm de vénula poscapilar (tejido subcutáneo y músculo) y vena safena superficial durante 30 segundos de observación.

Análisis estadístico

Las diferencias estadísticamente significativas entre los distintos procedimientos se calcularon con análisis de varianza de Friedman. La comparación con los controles se realizó con el test Mann-Whitney. Las diferencias se consideraron significativas con $p < 0.05$. Los valores se presentan como medias \pm desviación estándar.

Resultados

Los experimentos revelaron una reducción estadísticamente significativa ($p < 0.05$) de los valores de FCD en animales control, fenómeno que reflejó las consecuencias microcirculatorias de la inmovilización prolongada de la extremidad. La piel fue el tejido más afectado mientras que el tejido subcutáneo sólo mostró leve descenso de FCD, probablemente como consecuencia de la mayor resistencia de su microcirculación a los factores mecánicos que afectan las extremidades. La administración de heparina se asoció con menor reducción de los valores de FCD, más notoriamente a nivel de los capilares cutáneos (reducción de FCD de 152.6 ± 26.1 a 128.9 ± 18.8 cm/cm² luego de la inyección de heparina y de 152.7 ± 38.5 a 100.7 ± 36.7 cm/cm² en animales del grupo control, $p < 0.05$; Figura 1). Las modificaciones en los valores de FCD en tejido subcutáneo y en músculo estriado fueron muy inferiores a las de piel, sin ninguna diferencia significativa al compararlas con las de los animales controles.

En todos los casos, el número de leucocitos adherentes alcanzó valores de 0 a 2 células por 0.2 mm de longitud de vénula poscapilar. El análisis estadístico reveló un aumento en la cantidad de glóbulos blancos adherentes en animales del grupo control así como una disminución no significativa luego de la inyección de heparina. El análisis del diámetro de vénulas poscapilares y de vena safena superficial no reveló cambios estadísticamente significativos. Lo mismo ocurrió al evaluar el diámetro de los vasos.

Discusión

La técnica IVM permite observar directamente la microcirculación y efectuar comparaciones en base a datos numéricos de los hallazgos. La posibilidad de evaluar estadísticamente varios parámetros indicadores de microcirculación permite establecer

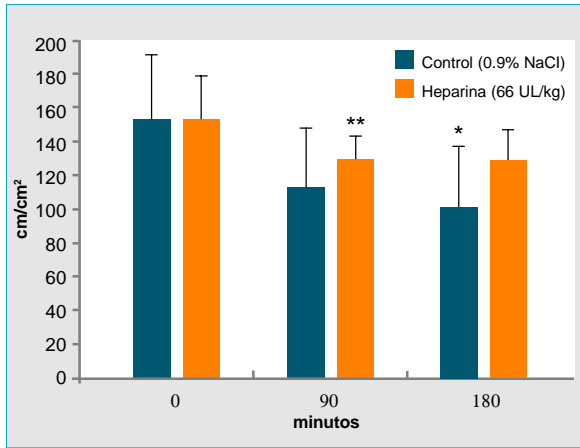


Figura 1. Densidad capilar funcional en piel luego de la administración intravenosa de heparina (66 UI/kg) y de solución salina (0.9%). Los valores se expresan como medias \pm desviación estándar. (*) Diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.05$) en comparación con los valores basales. (**) Diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.05$) en comparación con el grupo control en el mismo momento de observación.

con validez la influencia de la heparina sobre la microcirculación en varios tejidos blandos de extremidad inferior. Los datos obtenidos muestran la capacidad de la heparina de preservar la microcirculación en la piel durante la inmovilización del miembro durante horas. Los hallazgos coinciden con nuestras observaciones clínicas previas en relación con el efecto profiláctico antitrombótico de la heparina de bajo peso molecular y la reducción del riesgo de úlceras por decúbito.¹⁰ El elevado riesgo de trombosis venosa en pacientes internados por cualquier tipo de cirugía ortopédica o por traumatismo musculoesquelético que afecta las extremidades inferiores hace que casi todos estos enfermos reciban profilaxis antitrombótica. Hoy en día, los fármacos que más se utilizan son la heparina y sus derivados, que se asocian con reducción probada de la incidencia de trombosis venosa profunda y de embolia pulmonar.^{11,12} Su elevada eficacia en combinación con el bajo riesgo de complicaciones, particularmente cuando se emplean heparinas fraccionadas o de bajo peso molecular, hace que sean la opción preventiva más aceptada durante el período perioperatorio y posoperatorio e incluso en enfermos ambulatorios.

En el estudio actual, los efectos directos intravital de la heparina sobre la microcirculación confirman hallazgos previos en el sentido de que la heparina preserva la microcirculación de tejidos blandos y reduce el riesgo de desarrollo de lesiones por decúbito. Por lo tanto, además de impedir la cascada de la coagulación, la heparina posee otras propiedades biológicas que podrían ser de gran utilidad en la clínica. Este hecho es de gran valor, ya que hasta ahora no se ha definido con precisión la eficacia de otras estrategias farmacológicas en el mantenimiento de la microcirculación cutánea y en la prevención de la necrosis. Más comúnmente se evaluó la utilidad de diversas sustancias que estimulan en crecimiento tales como el TGF- β 3,¹³ PDGF,^{14,15} GM-CSF/FGF-2,^{16,17} IL-1 β ,¹⁸ ECF,¹⁹ sustratos vegetales,²⁰ anabólicos,²¹ fenitoína,²² vitamina E²³ y otros elementos. Dada la ausencia de una modalidad farmacológica categóricamente eficaz, el cuidado adecuado de la herida con antibacterianos,²⁴ la remoción mecánica o enzimática precoz del tejido necrosado²⁵ y la cirugía en etapas avanzadas²⁶ aún son las opciones más eficaces de tratamiento de las úlceras por decúbito.

La heparina es un fármaco ampliamente utilizado en la práctica clínica. Sus propiedades de protección vascular dependen de su capacidad de inhibir el inicio de la cascada de la coagulación.²⁷ Sin embargo, también se ha referido que la heparina tiene actividad biológica en múltiples procesos, como activación celular y quimiotaxis,²⁸⁻³¹ fisiología de la matriz extracelular³² y liberación de citoquinas.^{33,34} Asimismo atenúa la microcirculación en diversos tejidos y órganos,³⁵⁻³⁹ mejora la permeabilidad de las anastomosis vasculares⁴⁰ y modula la acción de factores de crecimiento al unirse a ellos y tornarlos biológicamente inactivos.⁴¹ El amplio

espectro de actividades farmacológicas de la heparina en la circulación sugiere su utilidad para mejorar la microcirculación alterada por la compresión mecánica de los tejidos blandos.

Como cofactor de la antitrombina III (AT-III), la heparina ejerce efecto inhibitorio sobre los factores de la cascada de la coagulación. Los complejos de heparina y AT-III inactivan la trombina y, en menor medida, los factores Xa, XIa, XIIa y IXa. Además de inhibir la formación de trombos se ha sugerido que podría ejercer una acción antiinflamatoria a través de la inhibición de las interacciones entre leucocitos y células endoteliales dependientes de la trombina.^{42,43} También es probable que la heparina disminuya la vasoconstricción dependiente de trombina a nivel de la vasculatura muscular. Más aun, la trombina activa las plaquetas y las células endoteliales que producen y liberan citoquinas y factores de crecimiento como PDGF, FGF-II, IL-1, PAF y t-PA. Asimismo, estimula la proliferación de las células endoteliales, induce movilidad en los leucocitos y actúa directamente sobre la pared del vaso donde induce proliferación de células de músculo liso vascular y vasoespasmo.⁴⁴⁻⁴⁷

También se ha mostrado que la heparina, cuando se administra en dosis elevadas, induce liberación de la superóxido dismutasa de células endoteliales, un depurador enzimático natural de radicales libres de oxígeno.⁴⁸ Hallazgos clínicos⁵⁰ y experimentales⁴⁹ hicieron pensar en propiedades protectoras de la heparina sobre la microcirculación. En efecto, se observó que mantiene la permeabilidad de las anastomosis luego de un injerto microquirúrgico,^{51,52} mejora la microcirculación de reperusión luego del daño cardíaco⁵³ y protege la microcirculación de los tejidos blandos luego de lesión mecánica.⁵⁴ También se comunicó la capacidad de la heparina para inducir precipitación de lipoproteínas de baja densidad y fibrinógeno,⁵⁵ fenómeno que reduce la viscosidad plasmática e incrementa la presión parcial de oxígeno determinada en forma transcutánea.⁵⁶ Kuisma y Tarnelander refirieron, hace más de dos décadas, que la heparina aplicada localmente mejoraba la microcirculación de la piel.⁵⁷ No obstante, no se realizaron estudios posteriores que permitieran comprender la naturaleza de este fenómeno. Nuestras observaciones clínicas sugieren que la heparina reduce el riesgo de formación de úlceras por decúbito de la piel. El comienzo del uso de heparinas de bajo peso molecular como profilaxis antitrombótica de rutina en pacientes con traumatismo se acompañó de una disminución marcada del riesgo de ulceración cutánea.

Conclusiones

La heparina mantiene la microcirculación de los tejidos blandos, la más expresada a nivel de la piel. El fenómeno tiene enorme importancia ya que la heparina, hoy en día una de las drogas que más se utiliza en pacientes con traumatismo musculoesquelético o en situaciones ortopédicas, podría ejercer simultáneamente su efecto protector y evitar la necrosis cutánea y las lesiones por decúbito. Nuestros resultados justifican el uso de heparina como terapia farmacológica en el cuidado de la microcirculación de tejidos blandos y en la prevención de lesiones por presión.

Recepción: 10/2/2003 - Aprobación: 17/3/2003

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



Tratamiento del síndrome de intestino irritable: revisión de estudios aleatorizados controlados

School of Health and Related Research (ScHARR), University of Sheffield, Sheffield, Yorkshire, Reino Unido



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



Dr. Ron L. Akehurst

Profesor de Economía de la Salud, Dean of School of Health and Related Research (ScHARR), University of Sheffield, Sheffield, Reino Unido.

En colaboración con la Dra. Eva Kaltenthaler.

Es bajo el porcentaje de estudios aleatorizados controlados sobre la eficacia de las terapias del síndrome de intestino irritable que cumplen con los criterios de calidad.

El síndrome de intestino irritable (SII) es el trastorno intestinal funcional más frecuente y afecta a aproximadamente el 20% de la población. Es una entidad que se caracteriza por dolor abdominal relacionado con la defecación, o modificaciones en el hábito intestinal y con características de alteraciones de la evacuación y distensión en ausencia de anomalías demostrables. Existen 3 subgrupos: un tercio de los pacientes experimenta constipación, un tercio presenta diarrea y el resto sufre constipación y diarrea de manera alternada. La variedad de intervenciones utilizadas en la terapia del SII es muy amplia; incluye antiespasmódicos, agentes que incrementan el volumen de la masa fecal, drogas psicótropas y psicoterapias. Una cantidad importante de investigaciones se llevó a cabo para determinar la eficacia de estas intervenciones. Varias revisiones sobre tratamientos del SII han sido publicadas (Pace y col.², Pittler y Ernst³ y Poynard y col.⁴) y todas destacaron las deficiencias de los estudios sobre el SII. Más recientemente, Jailwala y col.⁵ publicaron una revisión sistemática de trabajos aleatorizados controlados sobre terapias farmacológicas para el SII. Los autores informan la existencia de evidencia que sustenta la eficacia de los relajantes del músculo liso cuando el dolor abdominal es el síntoma predominante.

También comunicaron que la loperamida es eficaz en la terapia de la diarrea.

Nuevamente, en esta revisión, los autores mencionan las limitaciones metodológicas de los estudios sobre SII.

El propósito del presente artículo fue evaluar la calidad de los trabajos aleatorizados controlados publicados que estudian la eficacia de las terapias para el SII. La intención no fue realizar una revisión sistemática de los estudios sobre SII, sino enfocar la evaluación de la calidad de los ensayos aleatorizados controlados publicados sobre las terapias del SII. La búsqueda bibliográfica se realizó en la Biblioteca Cochrane, Base de Datos de Resúmenes de Reseñas sobre Eficacia (DARE), Medline y Embase.

Sólo fueron incluidos los ensayos considerados realmente aleatorizados y publicados en revistas evaluadas por pares. Formaron parte del análisis los materiales publicados en inglés, francés, alemán, italiano y castellano. En total identificamos 45 estudios sobre terapias del SII que describieron ensayos aleatorizados controlados (EAC). Las medidas de resultados utilizados en los trabajos incluyeron la evaluación global de los síntomas por parte del paciente o el médico, dolor abdominal, constipación, diarrea y distensión abdominal.

Los criterios de Jadad¹ fueron aplicados para evaluar la calidad de estos estudios. Los criterios incluyen descripción adecuada de la aleatorización, doble ciego y descripción de las suspensiones y deserciones. Los criterios de Jadad conforman una lista de valoración reconocida y ampliamente aceptada utilizada en la evaluación de la calidad de los EAC. También están disponibles otras listas de valoración más complicadas. Sin embargo, parece que

muy pocos trabajos pueden responder a una lista de criterios más rigurosa. De los 45 EAC identificados, sólo 6 cumplieron los 3 criterios definidos por Jadad y col. Respecto a la aleatorización, sólo 6 de los 45 estudios describieron el método utilizado.

Aunque no fue informado, los otros ensayos probablemente hayan utilizado un método apropiado de aleatorización y simplemente no lo describieron. El método de aleatorización es el componente de los criterios de Jadad que la mayoría de los estudios no cumple. El empleo de métodos de aleatorización inapropiados pueden introducir una fuente de sesgos. Por lo tanto, es importante que los trabajos informen el método empleado en la distribución aleatoria de los pacientes.

Sólo 4 de los 45 estudios no se efectuaron a doble ciego. El doble ciego, donde tanto el investigador como el paciente desconocen el tratamiento recibido, es particularmente importante en los ensayos sobre SII debido a que la respuesta al placebo es muy elevada. En las intervenciones con administración de comprimidos, el doble ciego presenta pocas dificultades, dado que el placebo puede tener la misma apariencia que la droga en estudio. Las intervenciones psicoterapéuticas implicarían mayores dificultades respecto al doble ciego. Aunque los pacientes y terapeutas no podrían desconocer el tipo de tratamiento, el empleo de un asesor que sí lo ignorara podría ser incorporado en el diseño del trabajo.

La descripción de suspensiones y deserciones comprende el tercer componente de los criterios de Jadad. Sólo 1 de los 45 estudios no ofreció información respecto de lo anterior. Los pacientes suspenden o abandonan los ensayos por diversos motivos. Por ejemplo, la terapia puede producir efectos adversos desagradables que inducen al paciente a suspender el terapia. Los pacientes también pueden desilusionarse del tratamiento cuando consideran que no se producen mejorías en su patología. En contraste, si los síntomas desaparecen, la terapia puede ser interrumpida debido a que se considera que ya no es necesaria. Los pacientes con SII frecuentemente experimentan síntomas cíclicos; por lo tanto, pueden estimar que el tratamiento no es necesario durante los períodos en que se encuentran asintomáticos.

En nuestra revisión, sólo 6 de los 45 EAC identificados alcanzaron los 3 componentes de los criterios de Jadad. De estos 6 estudios, 2 trataron sobre agentes que incrementan el volumen de la masa fecal, 2 sobre drogas antiespasmódicas o anticolinérgicas y 2 sobre agentes antidepresivos o psicótropas. El hecho de que sólo 6 trabajos hayan cumplido con un conjunto relativamente mínimo de criterios indica que la calidad de la evidencia actual es pobre.

Desde nuestra revisión, varios EAC sobre terapias del SII han sido publicados. Por ejemplo, Camilleri y col.⁶ informaron sobre un importante EAC a doble ciego con alosteron. Este estudio comprendió los 3 componentes de los criterios de Jadad ya que informó un método de aleatorización apropiado, utilizó doble ciego y ofreció una descripción adecuada de interrupciones y abandonos. Otro trabajo reciente realizado por Müller-Lissner y col.⁷ investigó la eficacia del tegaserod para la terapia del SII. El estudio también cumplió con los 3 componentes de los criterios de Jadad. Ambos ensayos comunican resultados prometedores para el alivio de los síntomas del SII.

Aparte de los componentes de los criterios de Jadad, es importante que los estudios sobre SII también incorporen otros aspectos salientes del diseño de trabajos. Los estudios sobre SII deben durar un mínimo de 12 semanas para que permita tomar en cuenta la naturaleza cíclica del SII. Todos los pacientes de un ensayo sobre SII deben provenir del mismo ámbito y ser agrupados de acuerdo con la intensidad y duración de los síntomas. También son necesarias medidas de resultados claras y bien definidas.

Por último, todos los pacientes deben ser sometidos a vigilancia activa durante la extensión del estudio.

En el presente, existen pocos trabajos que ofrezcan evidencia convincente acerca de la eficacia en el tratamiento del complejo sintomatológico del SII. En nuestro estudio, aunque 45 EAC fueron identificados, pocos fueron de buena calidad. Los criterios de Jadad proveen una herramienta simple para valorar de manera

crítica la calidad de trabajos, aunque los investigadores deben considerar cuidadosamente diversos aspectos del diseño del estudio cuando investigan terapias para el SII.

Recepción 13/11/2002 - Aprobación: 13/12/2002

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



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

Abordajes combinados para evitar la recurrencia de sangrado por várices esofágicas

Division of Gastroenterology Kaohsiung Veterans General Hospital, Taiwan, China

Dr. Gin-Ho Lo

Chief, Division of Gastroenterology Kaohsiung Veterans General Hospital, Taiwan, China.

El tratamiento combinado parece una de las mejores estrategias para evitar nuevas hemorragias por várices esofágicas en pacientes sin contraindicaciones específicas.

Introducción

La hemorragia digestiva por várices esofágicas es una complicación grave de la hipertensión portal. Se asocia con elevado índice de morbilidad y mortalidad.¹ Sin la adopción de medidas de prevención, hay resangrado en aproximadamente dos tercios de los enfermos después que el episodio agudo se logra controlar mediante medidas conservadoras.¹ Es obvia la necesidad de buscar nuevas modalidades profilácticas eficaces y seguras. Antes del advenimiento de la escleroterapia por inyección endoscópica (EIE), la cirugía era el único método eficaz para prevenir el resangrado por várices.

Entre las diversas técnicas quirúrgicas, las dos más comúnmente empleadas eran la derivación esplenorenal distal y los procedimientos de desvascularización; con ellas, el índice de resangrado por várices puede reducirse entre un 10% y un 20%.² Sin embargo, la morbilidad y mortalidad asociadas son preocupantes. En las últimas tres décadas, la cirugía fue gradualmente reemplazada por terapias endoscópicas y, en la actualidad, sólo está indicada en pacientes con episodios repetidos de sangrado a pesar de tratamientos endoscópicos sucesivos.

Terapias endoscópicas

Durante dos décadas, la EIE se utilizó ampliamente en todo el mundo para detener la hemorragia aguda por várices y para prevenir la recidiva.³ Las ventajas incluyen la facilidad de realización y la posibilidad de obliterar várices mediante sesiones repetidas de tratamiento. El efecto se logra mediante la inyección de esclerosantes que inducen necrosis tisular y fibrosis, fenómenos que en

definitiva obliteran la várice. Luego de sesiones repetidas de EIE, el índice de resangrado es del 30% al 50%. Los endoscopistas con experiencia pueden adoptar diversas variaciones técnicas que consisten en distinta dosis y tipo de sustancia esclerosante y diferente intervalo entre las sesiones. Asimismo, la EIE también puede efectuarse mediante la inyección intravárice o extravárice; es difícil reconocer cuál de estos métodos es el mejor. Afortunadamente, cada uno de ellos parece ser de ayuda para detener la hemorragia aguda y para evitar una recurrencia. Sin embargo, la EIE se asocia con numerosas complicaciones;⁴ entre éstas, sangrado ulceroso, estrechez del esófago, fiebre, derrame pleural, septicemia, peritonitis bacteriana espontánea, embolismo distal y abscesos distantes. Si bien los enfermos con escasa reserva hepática están expuestos a mayor riesgo de desarrollo de complicaciones relacionadas con el tratamiento, es difícil predecir qué clase de complicaciones ocurrirá luego de la EIE. El 2% de los enfermos puede fallecer como consecuencia de complicaciones.

En 1989, Stiegmann y Goff introdujeron la ligadura endoscópica de la várice (LEV) para tratar las várices sangrantes.⁵ A diferencia del efecto químico inducido por la EIE, la LEV consiste en el estrangulamiento mecánico con bandas de goma al igual que en el tratamiento de las hemorroides. Varios estudios demostraron que la LEV es superior a la EIE en relación con la reducción del índice de resangrado y la frecuencia de complicaciones.⁶⁻¹⁰ Incluso, algunas investigaciones sugirieron que los enfermos sometidos a LEV con la finalidad de evitar el resangrado por várices tienen mejor supervivencia en comparación con aquellos sometidos a EIE.^{6,9} Además, está bien documentado que se necesitan menos sesiones de LEV para obliterar las várices esofágicas, en comparación con la EIE.

Por lo tanto, la LEV se recomienda como el tratamiento endoscópico de elección en el manejo de várices esofágicas sangrantes.¹¹ La principal desventaja de la LEV es la elevada frecuencia de recurrencia de várices.¹² Afortunadamente, las nuevas várices pueden tratarse con una nueva ligadura. En forma opuesta a las diversas variaciones técnicas de la EIE, la LEV parece ser técnicamente



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

bastante homogénea. Inicialmente se empleaba una única ligadura acompañada con un *overtube*. Posteriormente se introdujo la ligadura con múltiples bandas para evitar el uso del *overtube*. No se han encontrado diferencias significativas en la eficacia de estas ligaduras. Sin embargo, el trauma asociado con el uso del *overtube* puede evitarse con el uso de múltiples ligaduras. En forma similar a la EIE, aún no se estableció el intervalo óptimo entre las sesiones de LEV. La mayoría de los endoscopistas están a favor de un intervalo de 1 a 2 semanas¹³ pero nosotros consideramos que 3 a 4 semanas es un lapso más apropiado. Esta preferencia tiene que ver con el hecho de que dentro de las 2 semanas de la ligadura aún se observan úlceras no cicatrizadas. Por su parte, un intervalo más largo no se asocia con mayor índice de resangrado. En la actualidad, nuestro índice de recurrencia es habitualmente inferior al de otros grupos.^{9,14} Se requiere una investigación que analice la eficacia y las complicaciones asociados con sesiones de tratamiento a diferentes intervalos. Con el propósito de aumentar el efecto de la LEV, se han llevado a cabo algunos estudios para evaluar el potencial impacto positivo de su combinación con EIE.¹⁵ Sin embargo, la mayor parte de los trabajos que combinaron EIE y LEV no demostraron superioridad en comparación con la LEV en forma exclusiva. No obstante, nuestra investigación mostró que la EIE con una dosis baja de esclerosantes seguida de LEV repetidas podía reducir la incidencia de resangrado.¹⁶

Tratamiento médico

La terapia médica para la hipertensión portal fue innovada por Lebrech en 1981.¹⁷ Este abordaje tiene las ventajas de asociarse con menor riesgo y de ser menos costoso que los tratamientos endoscópicos. Un metaanálisis de 13 estudios de comparación de EIE vs. betabloqueantes mostró que si bien los pacientes tratados con dichos fármacos tenían mayor índice de resangrado, los enfermos que recibieron EIE tenían complicaciones con mayor frecuencia.¹⁸ Por este motivo se sugirió que los betabloqueantes (y no la EIE) deberían constituir el tratamiento de primera línea en la prevención de la recidiva de sangrado. Más aun, se vio que el agregado de mononitrato de isosorbide (MNI) aumenta el efecto de los betabloqueantes en relación con el descenso de la presión portal.¹⁹ Un estudio controlado mostró que la combinación de nadolol y MNI es superior a la EIE en la profilaxis del resangrado.²⁰

Tratamiento combinado

La combinación de terapia endoscópica y tratamiento médico para la hipertensión portal abre interesantes expectativas. Diversas razones respaldan el agregado de terapia farmacológica a la endoscopia. En primer lugar, el riesgo de resangrado se mantiene bastante elevado luego de la terapia endoscópica, especialmente antes de que se logre la obliteración de la várice. Tal como ha sido mencionado, el índice de una nueva hemorragia es del 30% al 50% en individuos que reciben EIE y del 20% al 40% en pacientes tratados con LEV.¹³ En segundo lugar, puede desarrollarse o agravarse la gastropatía portal hipertensiva luego de la terapia endoscópica.²¹ Asimismo, se ha observado un incremento en la incidencia de sangrado gástrico^{9,22-23} luego del tratamiento endoscópico. En tercer lugar, se ha visto que la presión portal está elevada en aproximadamente el 70% de los enfermos en los que se logra la obliteración de la várice por EIE o LEV.²⁴⁻²⁵ Puede suponerse que todos estos efectos adversos podrían aliviarse con el tratamiento farmacológico. Se llevaron a cabo numerosas investigaciones para comparar la eficacia de la combinación de EIE y propranolol vs. cada una de las alternativas en forma aislada,²⁶ pero la mayoría no pudo confirmar un beneficio adicional con el abordaje combinado. Las distintas alternativas tuvieron similar índice de resangrado por vrices y frecuencia semejante de complicaciones. Es probable que cada uno de estos estudios incluyera una muestra insuficiente de enfermos como para demostrar algún beneficio en relación con el tratamiento combinado. Un metaanálisis sugirió que la terapia combinada de EIE y propranolol era significativamente más eficaz que la EIE, en forma exclusiva, en la prevención del resangrado, aunque ambas modalidades se asociaron con una sobrevida similar.²⁷ Los datos deben interpretarse con cautela debido a la heterogeneidad cualitativa.¹³ En virtud de la superioridad de la LEV respecto de la EIE, y del nadolol sobre el propranolol, intentamos combinar la LEV con nadolol y

sucralfato y comparar la combinación con LEV sola en la prevención del resangrado por vrices.²⁸ La superioridad del nadolol tiene que ver con su mayor vida media y su metabolismo renal. El agregado de sucralfato intenta reducir la hemorragia inducida por la LEV. Sería mejor incluir un grupo de pacientes con LEV y nadolol para probar la necesidad de agregar sucralfato. Sin embargo, debido al número insuficiente de enfermos no realizamos aleatorización en tres grupos. Luego de un seguimiento de 21 meses en promedio, nuestro trabajo mostró que la combinación de nadolol, sucralfato y LEV es superior a la LEV en forma exclusiva en términos de reducción de la incidencia de resangrado por vrices (12% vs. 29%) y de recurrencia de vrices (26% vs. 50%). Asumimos que el beneficio observado era atribuible al nadolol más que al sucralfato, ya que la incidencia de sangrado ulceroso durante el curso de la LEV fue considerablemente baja.

Luego de la publicación del trabajo mencionado, expertos especializados en hipertensión portal emitieron diversas opiniones. García-Tsao sugirió que los pacientes con antecedente de sangrado por vrices podrían recibir beta bloqueantes o LEV para evitar la recidiva mientras que la terapia combinada de LEV más nadolol podría reservarse para enfermos en quienes fracasa el tratamiento médico o endoscópico en forma exclusiva.²⁹ Boyer sugirió que los betabloqueantes podrían asociarse con la LEV, como modalidad de elección en la prevención de la recurrencia de hemorragia por vrices.³⁰ Los betabloqueantes deberían emplearse durante el curso de la LEV así como después de la obliteración varicosa con la finalidad de evitar la recidiva.

Hasta el momento, dos trabajos compararon nadolol y MNI con LEV.^{31,32} Los resultados fueron contradictorios en relación con la eficacia preventiva aunque semejantes en términos de sobrevida. Se requiere mayor investigación para establecer más precisamente si el tratamiento farmacológico es comparable a la LEV en la prevención del sangrado por vrices.

Por ende, concluimos que los profesionales pueden optar entre varios métodos en la profilaxis del resangrado. El nadolol (combinado con MNI), la LEV o la combinación de nadolol más LEV (con o sin sucralfato) son las alternativas. En pacientes que no toleran las molestias o las complicaciones inducidas por las terapias endoscópicas, el nadolol más MNI parece una buena alternativa. En caso de resangrado puede intentarse la LEV. En enfermos que no toleran los betabloqueantes o que tienen contraindicaciones para su uso (asma, hipotensión o bradicardia) la LEV es la estrategia preferida. Con la finalidad de erradicar las vrices esofágicas, también pueden emplearse sesiones repetidas de LEV seguidas de EIE. En individuos sin contraindicaciones específicas, el abordaje combinado con LEV y nadolol (o sucralfato) puede ser el tratamiento de elección porque su eficacia en reducir el resangrado es comparable a la TIPS o a la cirugía de derivación y se asocia con menos complicaciones.³³ Los pacientes en quienes fracasa el tratamiento endoscópico o médico pueden requerir procedimientos quirúrgicos de derivación, TIPS o, incluso, trasplante hepático.

Recepción: 31/10/2002 - Aprobación: 23/12/2002

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



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

Etiología de la infección intrauterina en los abortos espontáneos inexplicables y partos de fetos muertos

Departamento de Microbiología y Enfermedades Infecciosas, Women's and Children's Hospital, Adelaida, Australia



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



Dra. Helen Margaret McDonald
Jefa del Departamento de Microbiología y Enfermedades Infecciosas, Women's and Children's Hospital, Adelaida, Australia

La infección intrauterina es un factor causal en el aborto espontáneo inexplicable del segundo trimestre y el parto de fetos muertos, a menudo sin signos clínicos y con membranas intactas.

Introducción

El trabajo de parto y parto pretérmino antes de las 30 semanas de gestación se asocian fuertemente con infección e inflamación intrauterina, a menudo con membranas intactas.^{1,2} La infección ascendente desde el tracto genital inferior durante el embarazo puede causar contracciones uterinas, debilitamiento de las membranas y parto pretérmino. No obstante, a menudo no se reconoce la importancia de las infecciones como causas subyacentes de evolución adversa en etapas más tempranas del embarazo, como el aborto espontáneo inexplicable o el parto de un feto muerto. La flora vaginal normalmente contiene una amplia gama de microorganismos aerobios y anaerobios. Casi todos, incluso algunos gémenes y especies normalmente considerados no patógenos, pueden intervenir en el desarrollo de infección en el segundo trimestre porque el feto es un huésped inmunocomprometido.

Diversos estudios demostraron que la corioamnionitis histológica es un diagnóstico frecuente en el parto de fetos muertos.^{3,4} En un estudio sueco, la extensión de la infección hacia la capa decidual basal fue siete veces más frecuente entre los mortinatos que en un grupo de control.⁴ Los autores concluyeron que gran parte de los partos de fetos muertos por causas inexplicables podrían ser secundarios a infecciones ascendentes.

Se han publicado numerosos estudios acerca de la flora vaginal durante el embarazo y se demostró mayor riesgo de trabajo de parto y parto pretérmino asociado con patógenos particulares. Por ejemplo, se implicaron los gérmenes causales de vaginosis bacteriana,^{5,6} *Chlamydia trachomatis*,⁷ *Streptococcus* del grupo B,⁸ *Escherichia coli*^{9,2} y ocasionalmente, especies de *Klebsiella* y *Haemophilus*.² Sin embargo, ¿participan también estos microorganismos en el aborto espontáneo inexplicable del segundo trimestre y en el nacimiento de fetos muertos en etapas más tempranas de la gestación? Una revisión de la literatura reciente acerca de las causas del parto de fetos muertos por causas inexplicables reveló muy pocos artículos que mencionaran las infecciones como causa potencial. Un número aun menor describe los agentes microbiológicos específicos hallados en los abortos espontáneos y los mortinatos del segundo trimestre. Entre los nueve estudios que informaron cultivos bacterianos de la placenta y de especímenes de autopsias,^{3,4,10-16} la mayoría no utilizó cultivos microbiológicos completos para microorganismos aerobios, anaerobios y micoplasmas genitales. Uno sólo informó el aislamiento de *Streptococcus* del grupo B.¹³ Los micoplasmas genitales fueron investigados en apenas dos estudios.^{14,16} Los cultivos microbiológicos completos de la placenta y el feto son importantes para el diagnóstico de aborto espontáneo inexplicable del segundo trimestre. No obstante, muy pocos hospitales y centros de atención obstétrica cuentan con la complejidad de laboratorio histopatológico y microbiológico necesaria para la realización de autopsias como procedimiento de rutina en los abortos espontá-

neos y los mortinatos del segundo trimestre; la mayoría de las placentas remitidas a los laboratorios de histopatología se fijan en formalina. En nuestro hospital obstétrico de nivel terciario hemos realizado exámenes histopatológicos y microbiológicos de fetos no macerados, nacidos por partos espontáneos, desde 1982 y que, por lo tanto, presentaban características únicas para ser incluidos en una revisión de las causas del aborto espontáneo de fetos no macerados y sus placentas. Dos aspectos importantes de nuestro estudio¹⁶ fueron los siguientes:

- El método de obtención de la muestra con técnica aséptica, realizando un hisopado de la interfase de la membrana corioamniótica. Cabe señalar que, si se realiza un hisopado de la superficie materna de la placenta en vez de la zona subamniótica, se aislarán microorganismos vaginales que contaminan la superficie al retirar el hisopo. El cultivo de líquido amniótico es menos efectivo para el aislamiento de microorganismos que los hisopados de la interfase de la membrana corioamniótica en los embarazos tempranos.⁵
- El empleo de métodos de cultivo microbiológico completos para el aislamiento de microorganismos aerobios, anaerobios, levaduras y micoplasmas genitales. Estos procedimientos son lentos, pero proporcionan información valiosa que no puede ser obtenida de otra manera.

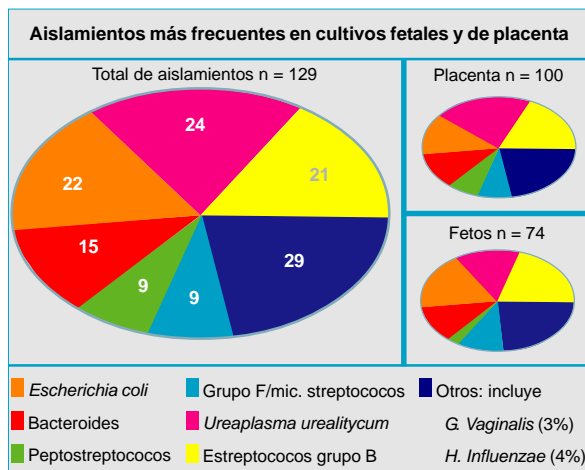
Informamos que en dos tercios de los abortos espontáneos inexplicables y mortinatos del segundo trimestre se aislaron microorganismos y sólo 38% de éstos presentaban signos de infección.¹⁶ Observamos que 81% de los casos presentaban corioamnionitis histológica y 28%, neumonitis fetal. La proporción con neumonitis fetal fue sorprendentemente elevada y se demostró una reacción clara ante la infección fetal antes de la muerte.

Etiología de microorganismos específicos

Los microorganismos informados por nosotros en general fueron similares a los aislados en mujeres con trabajo de parto pretérmino asociado con infección.² En nuestro estudio,¹⁶ como en otros,^{4,12,15} *E. coli* y *Streptococcus* del grupo B fueron aislados con mayor frecuencia en muestras de autopsia, en tanto que *U. urealyticum* se aisló en forma predominante de la placenta.

Los microorganismos más fuertemente asociados con corioamnionitis fueron *Streptococcus* del grupo B, *Streptococcus anginosus* y *Ureaplasma urealyticum*, en tanto que especies de *Bacteroides/Prevotella* y *S. anginosus* se asociaron con neumonitis fetal.

El *Streptococcus* del grupo B tiene particular interés porque habitualmente es aislado de la placenta y de los órganos fetales. Esto contrasta con el aislamiento de *E. coli* (aislado con mayor frecuencia de los órganos fetales) y *U. urealyticum* (para el que predominó el origen placentario). Además, *Streptococcus* del grupo B en general fue la única bacteria aislada y se asoció con corioamnionitis histológica pero no con neumonitis fetal. Por lo tanto, se demostró la importancia de *Streptococcus* del grupo B como patógeno causal de infecciones intrauterinas, tanto en el segundo trimestre como en el tercero. Las mujeres con colonización vaginal intensa con *Streptococcus* del grupo B o con infección urinaria/bacteriuria asintomática al comienzo del embarazo



tendrían mayor riesgo de infección del tracto genital superior y evolución adversa del embarazo. Nuestro estudio indicó que esta evolución adversa también incluye aborto espontáneo y parto de feto muerto en el segundo trimestre. *E. coli* fue aislado en la mayoría de los casos como infección mixta con bacterias aerobias y anaerobias, a menudo con las especies anaerobias *Bacteroides/Prevotella*. Con mayor frecuencia se identificó *E. coli* en mujeres con ruptura de membranas, indicando una patogenia diferente para el aborto espontáneo asociado con infección por estos microorganismos que los cuadros causados por *Streptococcus* del grupo B. Las especies de *Bacteroides/Prevotella* y otros gérmenes causales de vaginosis bacteriana también fueron más frecuentes en mujeres con ruptura de membranas. Este hallazgo no es sorprendente, ya que es sabido que las especies de *Bacteroides* causan debilitamiento y fragilidad de las membranas. La vaginosis bacteriana en el primer trimestre se ha asociado con mayor riesgo de abortos espontáneos en el segundo trimestre y de trabajo de parto pretérmino.⁶ Tal vez el hallazgo más inusual de este estudio es el papel desempeñado por el grupo *S. anginosus*, *S. anginosus*, *S. intermedius*, *S. constellatus*. Este fue el único microorganismo asociado con corioamnionitis histológica y neumonitis fetal, aunque no es un patógeno obstétrico o neonatal muy conocido. En muchos laboratorios ni siquiera es considerado como patógeno comunicable. No obstante, los nueve casos de abortos espontáneos y partos de fetos muertos en los que se aisló *S. anginosus* se observó corioamnionitis histológica y 88% presentaron neumonitis fetal, indicando que la infección estaba plenamente establecida antes del aborto. Este microorganismo a menudo se aísla en mujeres con vaginosis bacteriana pero habitualmente no es considerado de importancia en esta afección.

Aún es difícil determinar el papel de los micoplasmas genitales. En este estudio, *U. urealyticum* casi siempre fue detectado en infecciones mixtas con un microorganismo o más, a menudo con membranas rotas, sugiriendo que podría actuar como germen oportunista. No obstante, debido a que en este estudio fue uno de los tres que se asociaron fuertemente con el diagnóstico de corioamnionitis, no se puede ignorar su papel patogénico.

Consecuencias

El parto de un feto muerto por causas inexplicables es una de las evoluciones adversas del embarazo más devastadoras. Mediante la recolección cuidadosa de muestras placentarias y fetales, así como la aplicación de técnicas microbiológicas completas, es posible diagnosticar infección como causa subyacente en una considerable proporción de casos. No obstante, muy pocos obstetras tienen acceso a los recursos de laboratorio necesarios para realizar las investigaciones necesarias.

Desafortunadamente, las técnicas de diagnóstico molecular para detectar el espectro completo de microorganismos no se encuentran disponibles, son costosas y demandan mucho tiempo.

Eventos recientes

En diciembre de 2001 las organizaciones de voluntarios *Sudden Infant Death Society* (SIDS) y *Sudden and Neonatal Death Society*,

New South Wales Branch (SANDS NSW) en combinación, realizaron en Sydney, Australia, un taller de expertos de 2 días de duración acerca de la Investigación y Prevención del Parto de Fetos Muertos, con el fin de revisar las causas potenciales de parto de mortinatos y determinar las vías de investigación futura que permitan resolver el problema. Este taller abarcó numerosos aspectos de la patología, incluyendo epidemiología, trastornos metabólicos y genéticos, sistema endocrino y placenta, drogas durante el embarazo y atención clínica de la madre, además de las causas infecciosas. Se concluyó que la imposibilidad de reconocer un mortinato como un "niño muerto" es un tema significativo en Australia y contribuye a la escasez de información epidemiológica disponible. Un estudio noruego indicó que no se identifica una causa en 25% de los fetos nacidos muertos.¹ Los padres y los médicos prácticamente carecen de evidencias que les indiquen los factores de riesgo de nacimiento de mortinatos (excepto el hábito de fumar y el embarazo gemelar) a pesar de que muchos de estos factores podrían ser identificados antes del nacimiento. Virtualmente no se dispone de información acerca del riesgo atribuible a la infección. A diferencia de las causas hereditarias, la infección es una causa potencialmente evitable de nacimientos de fetos muertos.

Aunque los participantes de este taller reconocieron la importancia de las investigaciones microbiológicas en los fetos nacidos muertos, la mayoría de los centros australianos de atención obstétrica carecen del personal y del equipamiento necesarios.

Algunos expertos que concurren al taller consideraron que sería muy difícil poner en funcionamiento en sus instituciones los protocolos requeridos, debido a la escasez de patólogos adecuadamente entrenados en el examen anatomopatológico perinatal. Este hecho resalta la necesidad de que padres y profesionales que asisten a padres que atraviesan un duelo impulsen la creación de los recursos que les permitirían completar las investigaciones acerca de la causa de su pérdida inexplicable.

Conclusiones y direcciones futuras

- La infección intrauterina subyacente es una causa frecuente de aborto espontáneo y muerte del feto en el segundo trimestre, a menudo sin signos clínicos y con membranas intactas.
- Para establecer un diagnóstico preciso es esencial realizar cultivos microbiológicos apropiados de la placenta (subamnióticos) y de muestras de autopsia fetal.
- El papel de los estreptococos del grupo B en las infecciones perinatales ha sido extensamente informado; no obstante, otros microorganismos, como *E. coli* y los gérmenes causales de vaginosis bacteriana, también serían importantes.
- Poco se sabe acerca de la portación genitourinaria de *S. anginosus* durante el embarazo, aunque este patógeno se asoció fuertemente con corioamnionitis histológica y neumonitis fetal.
- La investigación futura deberá orientarse a la comprensión del inicio y la patogenia de estas infecciones, para evaluar e implementar las estrategias preventivas potenciales (como pesquisa de bacteriuria asintomática en la mitad y el final de la gestación).
- La susceptibilidad del huésped a las infecciones y el aumento de la respuesta inflamatoria a la infección en ciertos individuos podrían deberse a polimorfismos genéticos hereditarios en las regiones promotoras de las citoquinas y otros mediadores inflamatorios. Se requieren más estudios para determinar estos factores y otros en el desarrollo de infecciones. Podrán implementarse entonces las estrategias para la pesquisa durante el embarazo, especialmente en las embarazadas más susceptibles.

Recepción: 2/7/2002 - Aprobación: 30/7/2002

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



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

Prevención de los cuadros de diarrea mediante irradiación de los alimentos

Department of Preventive Medicine and Community, Health UMDNJ-New Jersey Medical School, Newark, Nueva Jersey, EE.UU.



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

Dr. Donald B. Louria

Professor and Chairman Emeritus, Department of Preventive Medicine and Community, Health UMDNJ-New Jersey Medical School, Newark, Nueva Jersey, EE.UU.

El autor se opone a la exposición de los alimentos a grandes dosis de radiación hasta que las incógnitas acerca del daño cromosómico y la pérdida de nutrientes se resuelvan.

La irradiación de nuestra provisión de alimentos se ha propuesto como una solución virtual para el problema mundial de los cuadros graves de diarrea que producen la muerte de al menos 5 000 000 de personas por año. La abrumadora mayoría de los casos de diarrea grave no se relacionan con las enfermedades de origen alimentario sino más bien con la contaminación del agua y las condiciones sanitarias deficientes. Además, la mayoría de las diarreas relacionadas con la alimentación están causadas por virus o por agentes desconocidos, que no se verían afectados por la irradiación de los alimentos. Por ejemplo, en los Estados Unidos se estima que los casos anuales de diarrea de importancia clínica alcanzan la cifra de 200 millones; aproximadamente la tercera parte tiene origen en los alimentos, pero sólo 14 millones están causados por agentes reconocidos, la mayoría de los cuales son virus.¹ Por lo tanto, la irradiación de los alimentos puede ser útil, pero con limitada repercusión sobre el problema mundial de la diarrea. La radiación eliminaría las bacterias y algunos parásitos de los alimentos. La duración del almacenamiento de los alimentos irradiados se incrementaría notablemente. Así se resumen las ventajas potenciales de esta tecnología. Sin embargo, creo que existen preocupaciones de gran importancia.

¿Cuán grandes son las dosis de radiación? La dosificación de la radiación se mide en unidades denominadas rads. Con fines comparativos, una radiografía de tórax supone una exposición de 1/50 rad, una mamografía, 1/5 rad o menos. La exposición corporal máxima total recomendada es de 0.5 rad por año. Una dosis corporal total de 400 a 500 rads es letal.

¿Cómo se comparan dichas dosis con las de la irradiación de alimentos? El alimento se coloca sobre una correa transportadora y se bombardea con las siguientes dosis: especias, 100 000 rads; aves de granja, 300 000 rads; carne, 400 000 rads; pescado, 600 000 a 800 000 rads. Pese a las dosis enormes de radiación, el alimento no se torna radiactivo, pero sí experimenta cambios inducidos por la radiación, incluida la producción de elementos radiolíticos originales, cuyos efectos se desconocen.

¿Cuáles son las fuentes de radiación? En la actualidad existen tres. El cesio radiactivo proviene de los sumideros de residuos nucleares de la producción de armas atómicas o de los reactores utilizados para producir energía. El cobalto radiactivo, producido a partir del cobalto extraído, es la fuente de radiación más importante en la actualidad. Tanto el cesio como el cobalto bombardean el alimento con rayos gamma.

Una alternativa es la utilización de aceleradores lineales que generan electrones dirigidos hacia el alimento. Estos electrones no penetran muy profundamente en el objeto irradiado, por lo tanto, es necesario darlo vuelta para asegurar el tratamiento completo. Este sistema posee una ventaja principal: la ausencia de riesgo de contaminación ambiental.

Se propone la irradiación de la carne vacuna picada o tiernizada para proteger contra *Escherichia coli*. Las aves de granja se tratarán debido al riesgo de *Salmonella* y *Campylobacter*. En carnes y aves la correcta cocción debería eliminar el riesgo. Las frutas y verduras serán irradiadas debido a *Listeria* y a pequeños parásitos.

Los pescados, en particular los mariscos, se tratarán debido a bacterias que pueden producir diarrea y bacteriemia potencialmente graves.

Quienes promueven esta tecnología pretenden ir más allá de la simple irradiación de los alimentos. Durante el proceso de irradiación éstos deben estar envasados. La idea es mantener el alimento envasado intacto después del proceso, hasta que llega al consumidor. No desean que los alimentos irradiados estén en contacto con los no irradiados en los locales de venta debido al temor de que los segundos contaminen a los primeros. Toda la carne picada estará preempaquetada. No habrá más manzanas, brócoli o repollo de aspecto fresco y colorido; estarán todas irradiadas y empaquetadas.

Soy un opositor a la irradiación de los alimentos, principalmente por dos razones. La primera es la posibilidad de daño cromosómico (genético) para aquellos que consuman gran cantidad de alimentos irradiados. Existen numerosos estudios experimentales, pero sólo dos de importancia realizados en humanos: uno en la India, el otro en China.^{2,3} En el primero, a mediados de la década de 1970, se alimentó a niños desnutridos con trigo irradiado fresco o almacenado; luego de un período de tiempo relativamente corto, los niños alimentados con trigo irradiado fresco evidenciaron rupturas cromosómicas que no se encontraron en niños alimentados con trigo que no había sido irradiado.

Ese estudio fue duramente criticado debido al pequeño número de niños incluido y a los métodos utilizados. Estas críticas son válidas, pero el estudio aún plantea preguntas perturbadoras acerca del posible daño genético. Una década más tarde, se llevó a cabo un estudio más amplio en China. Participaron adultos sanos, de 18 a 30 años, quienes fueron alimentados durante 3 o más meses con comida irradiada. Los investigadores chinos no encontraron anomalías cromosómicas.

El estudio chino fue publicado –en parte– en la *Chinese Medical Journal*, en septiembre de 1987. Mis colegas del Departamento de Medicina Preventiva en la Escuela de Medicina de Nueva Jersey examinaron los datos, los reanalizaron y comprobaron que individuos que habían consumido alimentos irradiados sí presentaban un aumento de rupturas cromosómicas en el límite del nivel estadístico significativo ($p = 0.07$). Además, la mayor parte de los alimentos utilizados en el estudio fueron tratados con pequeñas cantidades de radiación.

Estos estudios no son concluyentes y sin embargo son preocupantes. Para miles de millones de personas en todo el planeta no sería una buena idea consumir comida que pueda causar daño cromosómico. Además, damos por sentado que el riesgo es mayor para aquellos que están desnutridos, como lo está aproximadamente dos mil millones de personas en este mundo. Si está demostrado que las anomalías cromosómicas se manifiestan con el consumo a corto plazo de alimentos irradiados ¿qué podría sucederle a los cromosomas de quienes consuman comidas irradiadas durante años o décadas? Lo que se necesita es un minucioso estudio –conducido por un grupo científico intachable– en el cual se administren alimentos irradiados a adultos jóvenes y de mayor edad, y niños, pertenecientes a diferentes grupos étnicos y niveles socioeconómicos, durante 2 o 3 meses, y se examinen en forma regular los cromosomas. Si se detectan cambios, los análisis cromosómicos deberían continuarse durante unos meses, después que los individuos hayan interrumpido la ingestión de esos alimentos, para asegurarse que las anomalías desaparezcan (como es casi seguro que lo harían).

Este no sería un estudio difícil, prolongado o caro. Lo he solicitado con insistencia a los promotores de la irradiación durante los últimos 8 años. Mi predicción personal es que los resultados serían negativos y, en consecuencia, favorables a los argumentos de los defensores del procedimiento, pero ninguno se ha mostrado dispuesto a realizar tal ensayo. Sin embargo, rehusarse a efectuar el estudio y aun así pretender legitimar esta tecnología (y entre tanto ganar mucho dinero) es, en mi opinión, inmoral.

En segundo lugar está la potencial reducción del valor nutritivo de los alimentos. Numerosos estudios demuestran la pérdida de vitaminas luego de la irradiación. Según un informe preparado por el director del *Bureau of Foods of the Food & Drug Administration* en julio de 1980: *"Existen abundantes pruebas publicadas de que determinadas vitaminas son lábiles hasta cierto punto cuando son irradiadas. Debería prestarse particular atención a la vitamina A y carotenos, vitamina E, vitamina C, vitamina B12, tiamina y vitamina B6. Aunque no deben ignorarse otras vitaminas y nutrientes esenciales, se advierte sobre las vitaminas antes mencionadas debido a los estudios publicados que demuestran pérdidas en los productos de irradiación"*.⁴

Otro estudio del Departamento de Agricultura mostró que la carne de cerdo irradiada perdía algo del contenido de tiamina, pero una vez que se cocía, la pérdida de tiamina era mucho mayor en comparación con la carne de cerdo cocida no irradiada.⁵ La evidencia es clara. La irradiación es capaz de destruir algunas vitaminas. Esta capacidad difiere según los alimentos de que se trate, y también depende de la cantidad de radiación. Cuanto mayor es la dosis, mayor es la pérdida de nutrientes. Los defensores de la irradiación optan por una cerrada negativa o por decir ¿por qué preocuparse?, si nuestra provisión de alimentos posee vitaminas de más, alguna pérdida en los alimentos irradiados no tiene consecuencias. Otros dicen que no hay motivo de preocupación, simplemente hay que conseguir que todas las personas reciban suplementos vitamínicos. Los patrocinadores argumentan que la cocción también produce una pérdida de vitaminas, entonces, ¿por qué castigar la irradiación? Están en lo cierto. Pero ese argumento presenta dos problemas. Primero, la mayoría de las frutas y una creciente cantidad de verduras se consumen crudas, por lo tanto, la analogía de la cocción no es válida para esos productos. Segundo, un tema fundamental no resuelto es que los alimentos irradiados sometidos a un proceso ulterior (cocción, congelamiento) pueden presentar una pérdida excesiva de vitaminas, comparados con aquellos no irradiados.

¿Qué hay respecto de los miles de millones de desnutridos en el planeta? ¿Debemos decirles que se los proveerá con alimentos que poseen una vida de almacenamiento más prolongada y con menor contaminación, pero que a la vez poseen menor valor nutritivo? Para mucha gente, eso sería inaceptable. ¿Y acerca de las aproximadamente 600 millones de personas mayores de 60 años? Gran número de ellas poseen niveles anormalmente bajos de una o más de las principales vitaminas.⁶ ¿Deberían consumir alimentos deficientes en vitaminas? He propuesto que, antes que se permita la irradiación de cualquier alimento, ese artículo alimenticio (por ejemplo, frutillas) debería ser examinado por un grupo ajeno e imparcial para determinar el grado de pérdida de vitaminas producido por la irradiación, y luego por el procesado habitual (en el caso de las frutillas, puede incluir el congelamiento y descongelamiento). Los resultados de los análisis serían, entonces, agregados a la etiqueta que acompaña cada alimento envasado. En el caso de las carnes, el contenido de nutrientes sería examinado antes y después de ser irradiadas, y luego de la cocción; los resultados se compararían con el contenido de nutrientes luego de la cocción sola. Al menos, el público sabría que determinado alimento fue tratado mediante irradiación y que se realizó alguna medición en cuanto a la pérdida de nutrientes, si la hubo, durante la irradiación y el procesado ulterior. Esta sugerencia no fue aceptada.

Existe otro problema. Ignoramos cuáles de los cientos de sustancias contenidas en las frutas y verduras pueden ofrecer alguna protección contra ciertos tipos de cáncer, enfermedad cardíaca y accidente cerebrovascular. Si no podemos identificar aún los componentes beneficiosos de las frutas y verduras, ¿cómo podemos afirmar si la irradiación dañará o no esas sustancias que favorecen la salud? La irradiación podría dañar tales componentes en mayor medida de lo que sucede con ciertas vitaminas, o en me-

nor medida, o en ninguna. Simplemente, no lo sabemos. Además, la información acerca de la pérdida potencial de nutrientes se refiere al tratamiento con rayos gamma. Los efectos nutricionales del proceso de aceleración lineal –de creciente popularidad– se encuentran virtualmente inexplorados.

Los productores y usuarios de plantas de irradiación de cobalto radiactivo dicen que no existen problemas de seguridad ambiental, ni para los trabajadores ni para el medio ambiente, y que no deberíamos preocuparnos por los temas de seguridad respecto de los camiones cargados con cobalto radiactivo que atraviesan el país rumbo a las plantas de servicio de radiación. Sobre la base de experiencias pasadas y el sentido común, esas afirmaciones ligeras deberían considerarse con mucho escepticismo.

Hay un problema potencial adicional. Si comienza a utilizarse la irradiación en forma generalizada, puede traer como consecuencia prácticas de higiene y sanitarias menos estrictas por parte de almacenes, restaurantes y consumidores. Los productos alimenticios irradiados pueden mezclarse con otros, los consumidores pueden no congelarlos de manera adecuada, y puede haber menor frecuencia de lavado de manos y utilización de guantes estériles, debido a que todos pueden estar convencidos de que la irradiación es la panacea.

Numerosos brotes de diarrea de origen alimentario se manifiestan por el tratamiento descuidado del alimento después de abandonar el supermercado, en locales de comidas rápidas, picnics o excursiones, en las ferias callejeras o en el hogar. El hecho de irradiar los alimentos no reducirá los riesgos de brote de origen alimentario por manejo incorrecto de aquellos. En efecto, a raíz de mis propios estudios de los agentes infecciosos, creo que es probable que una comida irradiada con el fin de eliminar las bacterias existentes puede ser más susceptible a la contaminación luego de la irradiación.

Deseo dejar aclarado que no soy un enemigo implacable de esta técnica. Pienso que, si se usa de manera juiciosa, puede ser beneficiosa para proteger a las personas de la contaminación microbiana de algunos artículos alimenticios, y puede ser necesaria para las carnes que se consumen frías. No obstante, si se utiliza, sólo debería hacerse bajo circunstancias bien definidas y limitadas. Continuaré oponiéndome a la irradiación de nuestros alimentos con grandes dosis de radiación hasta que las incógnitas acerca del daño cromosómico y pérdida de nutrientes se resuelvan, y hasta que la industria adhiera a la completa divulgación mediante el etiquetado destacado de cada artículo alimenticio vendido al público.

Recepción: 8/4/2003 - Aprobación: 26/6/2003

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



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

El modelo experimental en ratones perpetua una estrategia errónea en el diseño de nuevas vacunas contra la tuberculosis

Unitat de Tuberculosi Experimental. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, España



Dr. Pere-Joan Cardona i Iglesias
Investigador Senior. Estudio de la Patogenia de la Tuberculosis mediante modelos experimentales de infección en animales. Profesor asociado de Microbiología. Universitat Autònoma de Barcelona, Badalona, España.

En el desarrollo de nuevas vacunas contra la tuberculosis debe reconsiderarse la idealización de la respuesta «pura» Th1 del ratón hacia otro tipo de prototipos poliantigénicos, que incluyan antígenos presentes en el bacilo latente, y el estímulo de la respuesta humoral.

La infección tiene su inicio, en la mayoría de los casos, con la inhalación de un aerosol que contiene *Mycobacterium tuberculosis*. Una vez que consigue llegar al espacio alveolar, el bacilo es fagocitado por los macrófagos alveolares. Puesto que *M. tuberculosis* es capaz de evitar la unión entre la bomba de ATPasa y el fagosoma que lo contiene, la acidificación de éste no tiene lugar y por tanto el bacilo puede multiplicarse en su interior.¹ Este parece ser el mecanismo primordial de virulencia en esta bacteria. En tal situación, el macrófago infectado procede a la síntesis de diferentes quimiocinas y citocinas para atraer células inflamatorias a su alrededor y hacer frente a la agresión, siendo la más importante el factor de necrosis tumoral (TNF).² Este estímulo se traduce en la formación a su alrededor de una estructura pregranulomatosa formada por monocitos, macrófagos y linfocitos mezclados sin ningún orden aparente.

A pesar de todo, *M. tuberculosis* sigue multiplicándose eficazmente hasta el punto de que su presencia puede implicar a todos los tejidos del huésped. Efectivamente, su crecimiento es tan importante y a la vez sigiloso porque no involucra ni la síntesis de toxinas ni la destrucción del tejido de su alrededor, que sobrepasa el ganglio linfático regional y acaba diseminándose sistémicamente antes de que se genere la inmunidad. Cuando la respuesta inmune tiene lugar, los linfocitos acuden a los focos de infección del pulmón para reconocer los antígenos presentados por los macrófagos infectados. Estos antígenos, las proteínas generadas por *M. tuberculosis* en multiplicación,³ han sido procesados esencialmente en el interior de los fagosomas, y por ello estimulan linfocitos de tipo T CD4 o *helper* (Th) y primordialmente del subtipo Th1,⁴ es decir, capaces de sintetizar interferón-gamma (IFN- γ) y por tanto de activar los macrófagos. Evidentemente, también se generan de tipo Th2, caracterizados por la síntesis de interleucina 4 (IL-4), que favorecen la estimulación de los linfocitos B y la formación de anticuerpos.

Sea como fuere, el mecanismo primordial de la destrucción de *M. tuberculosis* pasa por la activación del macrófago mediante IFN- γ . Otro aspecto controvertido es el papel de óxido nítrico (NO) como mediador de este proceso. En realidad, en el modelo experimental del ratón, la enzima óxido nítrico sintetasa inducible (iNOS) juega un papel importante, y se relaciona con la capacidad del NO de generar complejos de nitrógeno oxidados (RNI) y con la capacidad de destrucción bacilar.⁵ La controversia estriba en el hecho de que en las células humanas esta correlación no ha podido ser demostrada y que el NO tiene una actividad antiinflamatoria muy potente.⁶ En todo caso, la activación de la acidificación del fagosoma por parte de IFN- γ ha podido ser demostrada en ambas especies.⁷

Con la aparición de la respuesta inmune y la destrucción de la mayor parte de la población bacilar se objetivan en el parénquima pulmonar los granulomas típicos, caracterizados por un núcleo

neocrítico envuelto por una capa de macrófagos que a su vez se envuelve en una capa de linfocitos en presencia de células gigantes multinucleadas. Este tipo de lesión se ha podido demostrar en los modelos experimentales de tuberculosis en el conejo y en el cobayo, aunque no se generan en el ratón, y teóricamente se podría encontrar en todos los tejidos del huésped donde se haya diseminado el bacilo. Los granulomas evolucionan hacia la fibrosis y la calcificación, y con ella la práctica eliminación de la infección. Sin embargo, el proceso de la eliminación del bacilo es muy prolongado porque *M. tuberculosis* genera un estado de latencia o persistencia que le permite sobrevivir durante largos periodos.

La inducción de la necrosis intragranulomatosa

En cuanto al origen de la necrosis intragranulomatosa, la teoría más aceptada durante mucho tiempo fue la enunciada por Dannenberg.⁸ Esta teoría está basada en la distinción, en la respuesta inmune, entre «hipersensibilidad retardada» (DTH), entendida como la capacidad del huésped infectado para reaccionar ante la inoculación intradérmica de un extracto de *M. tuberculosis* (el PPD, de *purified protein derivative*), e «inmunidad celular» (CMI), o la capacidad para activar los macrófagos, mediada por dos subtipos de linfocitos diferentes. La DTH sería la responsable de la destrucción de los macrófagos infectados no activados. Por tanto, los huéspedes «más susceptibles», es decir con pocos linfocitos de tipo CMI, tendrían mayor DTH y con ello se generaría mayor necrosis interna en sus granulomas. Sin embargo, los estudios más recientes ponen en tela de juicio esta teoría debido a que se ha demostrado que los linfocitos capaces de sintetizar IFN- γ también generan la DTH.⁹ Por otra parte nuestro grupo, inspirado en Altayah y Rook¹⁰ y en las observaciones realizadas en los años³⁰ por el grupo de Lurie¹¹ en sus experimentos con conejos, ha podido reproducir esta necrosis intragranulomatosa en ratones; la hipótesis básica fue que este fenómeno no era sino una necrosis hemorrágica derivada de la reacción de Shwartzman.¹² En este sentido, nuestro grupo interpretó que el granuloma tuberculoso se comportaría como el tejido al que se inocula inicialmente con LPS, puesto que las células del granuloma tuberculoso generan mucho TNF, y lo que hicimos fue introducir LPS intranasalmente para desencadenar la necrosis.¹³ Y funcionó. Llegados a este punto, ¿cuál es la extrapolación del fenómeno en los huéspedes donde este fenómeno se desarrolla espontáneamente? La respuesta cabe buscarla en la misma experiencia de Lurie,¹¹ en la que se observaba la aparición de este fenómeno paralelamente al periodo donde la concentración bacilar era más elevada, y en los estudios sobre la pared celular de *M. tuberculosis* llevados a cabo por Roach y col.¹⁴ En estos estudios se demuestra que uno de los componentes más importantes es el lipoarabinomano (LAM), que tendría propiedades muy similares al LPS. Por tanto, en huéspedes como el ser humano, en las lesiones pregranulomas, generadoras importantes de TNF, tiene lugar crecimiento bacilar muy importante, y con ello gran acúmulo de LAM en un periodo relativamente reducido, que ocasionaría la necrosis. Si esta teoría puede funcionar con el hombre, el conejo o el cobayo, ¿por qué no funciona con el ratón? La respuesta se debe buscar en el hecho de que este huésped tiene muy poco volumen corporal y que, por tanto, debe generar un tipo de respuestas mucho menos importantes que en huéspedes



con mayor masa, puesto que de otra manera la respuesta inflamatoria acabaría destruyendo la totalidad de sus tejidos.

Latencia y cronicidad en la infección por *M. tuberculosis*

Otra característica fundamental en el modelo experimental de tuberculosis en los ratones es la mal entendida cronicación de la infección. Mal entendida por que se considera a partir de la monitorización de la concentración bacilar en los tejidos. Efectivamente, considerando la cinética de este parámetro, con la de, por ejemplo, los cobayos, el ratón consigue «controlar» la infección, mientras que el primero es incapaz. De todas maneras, la ocupación del parénquima pulmonar por las lesiones granulomatosas dista mucho de poderse considerar como «controlable» en el modelo del ratón.

En este apartado nuestro grupo ha dedicado muchos esfuerzos. En realidad ya hace cierto tiempo que se supone que la muerte sobreviene en los animales infectados a causa de la ocupación del parénquima pulmonar por el tejido lesionado.¹⁵ Por otra parte, nosotros planteamos la hipótesis y apoyamos experimentalmente una evolución de las lesiones en el parénquima pulmonar en la que se daba gran valor al aspecto expansivo de aquéllas.¹⁶ Contrariamente a lo que se consideraba hasta la fecha,⁷ nosotros definimos una evolución en la que se podían diferenciar granulomas iniciales (primarios), o los focos donde se habían multiplicado los bacilos inhalados, y granulomas fruto de la diseminación (secundarios) que, contrariamente a los primeros, se caracterizaban por tener un núcleo con escasos macrófagos infectados y un gran manto de linfocitos a su alrededor. En ambos casos había un patrón de afectación intersticial importante.¹⁸

Posteriormente se desarrolla una infiltración alveolar a su alrededor, protagonizada por macrófagos espumosos activados hasta cierto punto, puesto que es posible demostrar en su interior la presencia de iNOS y de NO. Paradójicamente, algunos de ellos están infectados. Esta circunstancia se puede explicar por el hecho de que la destrucción de *M. tuberculosis* mediante NO o RNIs es dosis dependiente.⁵ Teniendo en cuenta que los macrófagos activados que expresan iNOS inducen inmunosupresión local mediante inhibición transitoria de los linfocitos T a través del NO,¹⁹ nos encontramos con que el ratón desarrolla una «segunda» corona (la primera la constituyen los linfocitos) alrededor de los granulomas, que constituye una especie de santuario para los bacilos de *M. tuberculosis* sobrevivientes de la destrucción generada por los macrófagos activados.

Efectivamente, mediante la transformación de su metabolismo, cesando la multiplicación y engrosando su pared celular tal como hacen muchas otras bacterias ante una reacción de estrés²⁰ se genera el denominado bacilo latente. Así pues tenemos dos posibles escenarios a partir de los cuales podemos explicar el fenómeno de esta segunda corona. Por un lado tendríamos los macrófagos infectados y activados que han destruido a la mayoría de los bacilos; por otro, macrófagos recién llegados que fagocitan los detritus procedentes de los macrófagos y los bacilos destruidos, y que además fagocitan los posibles bacilos latentes extracelulares. En ambos casos, una vez que han sublimado su capacidad fagocítica y se convierten en macrófagos espumosos, abandonan el granuloma a través del espacio alveolar. También en ambos casos, el macrófago sintetizará NO. En el primer caso, como consecuencia de la activación por parte de un linfocito Th1 específico a través del IFN- γ ; y en el segundo, de manera IFN- γ independiente y totalmente inespecífica, mediante la estimulación ejercida por antígenos de la pared celular de *M. tuberculosis*. Sea como fuere, estos macrófagos no pueden volver a ser activados, constituyen un medio excelente para la reactivación de *M. tuberculosis* en fase latente.

Una vez reactivado, el bacilo se multiplica en esta «segunda» corona, que no es sino el espacio intraalveolar repleto de macrófagos espumosos con capacidad inmunosupresora. Al multiplicarse, estos bacilos acaban destruyendo al macrófago que los contiene y vuelven a su condición extracelular. De nuevo son fagocitados por otro macrófago espumoso, el cual destruirán, o por un macrófago atraído por las quimiocinas del macrófago en el cual se ha producido la multiplicación. Esta célula presentará nuevamente antígenos procedentes de la multiplicación del bacilo que tendrán que ser identificados por linfocitos específicos, que en su

camino se encontrarán con tantos otros macrófagos espumosos parcialmente activados que suprimirán su capacidad de reconocimiento transitoriamente. De esta manera, en el ratón se genera un segundo escenario caracterizado por la aparición de grandes espacios alveolares repletos de macrófagos espumosos destruidos o donde se multiplican los bacilos, rodeados de tabiques epiteliales engrosados por fibras de colágeno y linfocitos. Esta reacción de contención, generada proximalmente al núcleo granulomatoso inicial, es tardía y no impide la perpetuación de la invasión de los espacios alveolares a nivel distal.²¹

Así pues, la falta de correlación entre la evolución de los valores de la concentración bacilar y los de la ocupación parenquimatosa no hacen sino reflejar que el ratón desarrolla una respuesta inmune dirigida contra los bacilos en crecimiento, no contra los bacilos en fase latente.

¿Por qué nos empeñamos en reproducir la estrategia errónea del ratón en el diseño de futuras vacunas contra la tuberculosis?

Llegados a este punto, el enunciado de este apartado ha de parecer claro y diáfano ante el lector atento. Las vacunas actuales contra la tuberculosis se basan en el principio observado en el modelo del ratón, de seleccionar los péptidos secretados en crecimiento exponencial para generar una respuesta de tipo Th1. Actualmente, los que parecen mejor posicionados para su utilización en ensayos clínicos en humanos son los antígenos ESAT 6, CFP10 y el complejo Ag85.²² Los criterios para valorar su eficacia han sido la superación de la eficacia de la vacuna BCG, es decir, la de hacer disminuir más de 1 logaritmo la concentración bacilar máxima en el pulmón 3 semanas posinfección. En ningún momento se ha valorado la cronicación de esta infección, a todas luces enlentecida mediante la inducción prematura de la inmunidad, pero sin duda alguna presente y que tarde o temprano conducirá a la muerte segura del huésped.

Por otra parte, afortunadamente, la respuesta en el ser humano es mucho más agresiva. Tal como he planteado previamente, el hombre parece tener un umbral más bajo de tolerancia ante endotoxinas como el LAM. Por ello suponemos que en las fases más iniciales de la infección, cuando la concentración bacilar llega a cierto nivel, se genera la necrosis intragranulomatosa y con ella gran reacción inflamatoria que permite un proceso de fibrosis importante generándose mejor control físico de los focos infectivos. Tal como hemos apuntado, el mayor volumen parenquimatoso permite el desarrollo de este tipo de reacciones inflamatorias agresivas contra la propia integridad física, por cuanto no representan riesgo importante para la vida del ser como podría significar en organismos más pequeños como los ratones. Igualmente, los seres humanos también desarrollamos una respuesta humoral muy importante contra *M. tuberculosis*, hecho que facilita su opsonización, mejor fagocitosis y destrucción.²³ ¿Por qué se genera este tipo de respuesta, cuando en el ratón es apenas perceptible? Indudablemente el hecho de presentar una incipiente población bacilar extracelular generada con la necrosis intragranulomatosa puede favorecer este proceso. De todas maneras, según nuestra experiencia, esta respuesta se pone de manifiesto en el ratón en estados muy avanzados de la infección, probablemente cuando la contención de la población extracelular alveolar ya es prácticamente imposible mediante una respuesta de tipo celular.

Sea como fuere, la persistencia de *M. tuberculosis* en los tejidos humanos es una realidad. En este sentido, salvando las distancias, no es descabellado suponer que lo que sucede en el modelo del ratón no tenga relación con el ser humano, en el período previo a la fibrosis definitiva del granuloma. Por ello, es probable que, con la adquisición de la inmunidad, también se genere una población bacilar resistente a los mecanismos de estrés bacteriano provocados por los macrófagos activados, y con ello una proporción de bacilos que pasen desapercibidos ante las células del sistema inmune, por cuanto al no estar en crecimiento continuo no generan los antígenos reconocidos por éste.

La utilización de una vacuna inmunoterapéutica, base para la destrucción del bacilo latente

Por todas estas razones, hace ya bastante tiempo que nuestro grupo está trabajando con la hipótesis de diseñar una vacuna para ayudar al sistema inmune en la identificación del bacilo la-

tente. Esta vacuna actuaría como complemento de la inmunidad inducida por la propia infección por *M. tuberculosis*, por cuanto incluiría una serie de antígenos presentes en el bacilo en estado latente. La vacuna deberá ser necesariamente poliantigénica, para incrementar la probabilidad de encontrar un pequeño número de bacilos, y tendrá que estimular no tan solo la inmunidad celular de tipo Th1, sino potenciar la Th2 para generar anticuerpos que permitan facilitar la fagocitosis de los bacilos extracelulares y su posterior destrucción. Esto favorecerá la identificación de estos bacilos en el «santuario» generado por los macrófagos espumosos y en todo caso a la importante población bacilar extracelular generada con la necrosis intragranulomatosa en la tuberculosis humana. Finalmente, pienso que es un error la búsqueda de una vacuna que evite necesariamente la generación de la hipersensi-

bilidad retardada, puesto que debe entenderse como un mecanismo de defensa más, no como la responsable de la necrosis intragranulomatosa, y por que limita extraordinariamente la utilización de muchos de los péptidos que permitan la destrucción del bacilo latente.

Recepción: 30/5/2003 - Aprobación: 4/7/2003

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



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

Infección aguda por el virus de la inmunodeficiencia humana. Estado actual de los conocimientos y preguntas aún pendientes

Department of Medicine, University of Washington, Seattle, EE.UU.



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

Dra. Hyang Nina Kim y Dra. Connie Celum

(HNK) Department of Medicine, Fellow in Division of Infectious Diseases, University of Washington. (CC) Department of Medicine, Division of Allergy and Infectious Diseases, University of Washington, Seattle, EE.UU.

A pesar de los avances en relación con la patogenia y el tratamiento de la infección por este virus, la mejor estrategia de manejo durante las primeras etapas que siguen a la infección es aún tema de debate.

Introducción

Hacia fines de 2002 se estimó que aproximadamente 42 millones de adultos y niños en todo el mundo estaban infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana tipo-1 (HIV-1) o habían desarrollado el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida). Durante el último año, cerca de 5 millones de personas adquirieron la infección. A pesar de los esfuerzos globales para educar en la prevención del contagio en los Estados Unidos, el índice de adquisición de nuevas infecciones por HIV no se ha modificado en forma sustancial. En América Latina, la prevalencia de infección por HIV en adultos según la revisión de 2002 de la UNAIDS es del 0.6%; este porcentaje es comparable al de América del Norte, aunque con mayor número (aproximadamente 150 000) de personas con infección reciente por el retrovirus.¹ A pesar de la introducción de nuevos antirretrovirales, la prevalencia de la infección por HIV sigue en ascenso en todo el mundo, particularmente en personas menores de 35 años.

Dada la continua diseminación del virus y la necesidad de lograr estrategias eficaces para la prevención y tratamiento de la infección por HIV, surgió interés en el estado de la infección primaria o primoinfección por HIV-1 y de la infección precoz. Varios grupos han establecido la hipótesis de que una proporción sustancial de transmisiones de HIV ocurre durante estas dos etapas de la enfermedad, durante las cuales los pacientes pueden desconocer que están infectados y presentan una elevada carga viral.² Se observó que los individuos con infección reciente tienen viremia

transitoria pero elevada (por encima de las 10⁶ copias/ml) durante los primeros días y semanas que siguen a la infección.³⁻⁵ Dado que la elevada viremia se asocia con mayor probabilidad de transmisión del HIV (tal como se observó en parejas discordantes en relación con el "status" serológico), esta etapa parece ser un período de elevada infecciosidad.⁶ En parejas discordantes monógamas en Rakai, Uganda, la transmisión de la infección a la pareja HIV negativa fue 4.3 veces más probable cuando el integrante infectado había adquirido la infección en los 5 meses previos (IC 95%, 1.1-16.5).⁷ En relaciones no monogámicas, la actividad sexual de alto riesgo —con múltiples parejas simultáneas— y la presencia de otras enfermedades de transmisión sexual en la cohorte con infección reciente también resultaron factores que contribuyen con la diseminación del virus.^{8,9} La comprensión de los factores biológicos y de comportamiento asociados con mayor contagiosidad durante la infección temprana por HIV podría ser de gran ayuda para establecer nuevas estrategias de prevención.

Además de las consecuencias en la salud pública, el estudio de esta etapa de la infección y de las características biológicas de los individuos con progresión tanto rápida como lenta permitiría entender algunos aspectos críticos de la patogenia de la enfermedad HIV/sida.

Los factores virales de virulencia, el estado de latencia, la genética del huésped, la presencia de linfocitos T citotóxicos específicos para el virus y diversas citoquinas intervienen en la compleja interacción que se establece entre el virus y el huésped y en la persistencia de aquel en el organismo.¹⁰ Sin embargo, el estudio de tales elementos en personas con infección crónica no permitió identificar con precisión qué parámetros virológicos o inmunológicos determinan esta inclinación en favor del control inmunológico sobre la inmunopatogenia. Es muy probable que los eventos patogénicos clave que determinan el patrón de evolución clínica ocurran durante la infección primaria o durante la etapa de transición de la infección aguda a la fase crónica o establecida de la infección.

Durante la infección aguda, varios estudios establecieron el patrón temporal que conecta la aparición de linfocitos T citotóxicos CD8+ específicos contra el HIV y el eventual descenso de la viremia en plasma y de la remisión de los síntomas característicos de la infección retroviral aguda.^{3,5,11} Sin embargo, el sistema inmune del huésped sólo es parcialmente eficaz en la supresión exitosa de la replicación del virus. En el transcurso de semanas o meses, habitualmente luego de la seroconversión (cuando se detectan anticuerpos mediante ELISA, *Western blot* o ambos) y paralelamente con la recuperación de los linfocitos CD4+ se establece un punto de equilibrio viral más estable (*set-point*, SP), en el cual la carga viral se estabiliza luego del pico inicial.¹⁰ Un SP viral alto parece correlacionarse con progresión más rápida de la enfermedad.^{3,12,13} La comprensión de la historia natural hasta que se establece este SP y los mecanismos fisiopatológicos precoces que influyen en él son cruciales para entender no sólo la historia natural de la infección por HIV sino también para el diseño de nuevas vacunas y estrategias terapéuticas.

Un punto de especial atención en la actualidad tiene que ver con el efecto de la intervención precoz con terapia antirretroviral o con modalidades inmunomodulatorias sobre el índice de progresión de la infección por HIV. Estas estrategias podrían preservar la función colaboradora de los linfocitos T CD4+ y reducir los niveles circulantes del virus, la replicación viral y los reservorios de virus latente en células infectadas. El objetivo primario de la terapia temprana no sólo es reducir la carga viral corporal total sino también mejorar la respuesta inmunológica para controlar la replicación del virus, lo cual conduciría a beneficios clínicos a largo plazo y en el ámbito de la salud pública.

Infección reciente: ¿qué distingue a la infección aguda o primaria de la infección precoz por HIV?

Es bien sabido que la infección sintomática primaria o aguda es una entidad clínica distintiva, bien definida y con características propias. Durante los días y semanas que siguen a la infección por HIV, 50% a 90% de los enfermos refieren retrospectivamente haber presentado un conjunto de signos y síntomas que incluyen: fiebre, fatiga, faringitis, erupción cutánea de aspecto exantemático y cefalea.^{14,15} Las manifestaciones más graves son linfadenopatías generalizadas, sudoración nocturna, mialgias, artralgias y ulceraciones orales. Los hallazgos neurológicos (meningoencefalitis viral o aséptica, parálisis de nervios craneales y la alteración cognitiva) son infrecuentes pero ponen de manifiesto el tropismo temprano del virus por el sistema nervioso central. Las manifestaciones gastrointestinales incluyen náuseas, vómitos y diarrea. El síndrome retroviral agudo puede durar pocos días a varias semanas, y se ha visto que la gravedad del cuadro inicial se relaciona con el nivel de viremia del estado de equilibrio, SP,¹⁶ y con una progresión más rápida a sida.^{3,17,18}

Desafortunadamente, la infección primaria por HIV a menudo pasa desapercibida para el enfermo o no se la diagnostica correctamente. El amplio espectro de presentación clínica (inclusive el porcentaje desconocido con infecciones subclínicas), la naturaleza inespecífica de las manifestaciones, la falta de sospecha clínica entre los médicos generales y la necesidad de efectuar determinaciones de antígeno p24 o de RNA o DNA viral en presencia de serología negativa son factores que contribuyen al subdiagnóstico.³ En nuestro estudio de pacientes con seroconversión reciente, la infección aguda por HIV sólo recibió el diagnóstico apropiado en 8 de 50 personas sintomáticas que solicitaron atención médica.¹⁹

La infección primaria por HIV se diagnostica por la detección del antígeno p24 en sangre o del ARN o ADN viral antes de que aparezcan los anticuerpos específicos detectables por ELISA o *Western blot*. La infección precoz por HIV, en cambio, es la situación caracterizada por un estudio serológico indeterminado o en evolución o, en forma alternativa, en presencia de ELISA y *Western blot* positivos, con un estudio serológico previo (en los 6 a 12 meses anteriores) negativo. La seroconversión habitualmente ocurre entre las semanas 6 y 12 posexposición, 63 días en promedio.²⁰ La mayoría de los individuos con infección reciente se diagnostican sobre la base de una nueva serología positiva; a menudo no hay antecedentes de sintomatología compatible con el síndrome retroviral agudo.

El período de infección viral temprana abarca el tiempo desde la seroconversión hasta los 6 meses posteriores a la transmisión

del virus. Este intervalo de 6 meses se basa en el tiempo que se estima necesario para llegar al estado de equilibrio entre el virus y el recuento de CD4+ o SP, como se describió previamente. Los estudios existentes de infección precoz comparten la falta de estándar respecto de la fecha de la infección: muchas de las poblaciones analizadas están conformadas por una mezcla de personas con infección aguda sintomática y seroconversión reciente, a menudo identificadas en estudios de anticuerpos antiHIV.

La captura de los pacientes asintomáticos poco tiempo después de la infección por HIV puede facilitarse por la introducción de pruebas de rastreo de última generación con capacidad de detección en forma confiable de la infección reciente. La infección precoz por HIV puede ser descubierta con estrategias serológicas que se basan en el principio de que, al inicio de la infección, los anticuerpos antiHIV se encuentran en bajo título y tienen escasa avidéz. Ambos parámetros aumentan gradualmente durante los primeros 3 a 5 meses posinfección, momento a partir del cual se mantienen en un nivel aproximadamente constante.²¹ Estos ensayos «sensible/menos sensible» (S/SL) fueron modificados con el aumento de la dilución de la muestra, la reducción del tiempo de incubación y por el ajuste del valor de corte de la densidad óptica (DO) umbral. De esta forma, una DO estandarizada de 0.75 indica seroconversión probable en los 4 a 5 meses previos. Una de estas técnicas menos sensibles, la 3A11-LS, ha sido validada y se ha utilizado como método de rastreo en la población de San Francisco, Tailandia y en infecciones por subtipos B y E.²²⁻²⁴

Historia natural y tratamiento de la infección aguda y precoz por HIV

La mayoría de los datos sobre infección reciente se centraliza predominantemente en la infección aguda o primaria y se basa en gran medida en pacientes con enfermedad sintomática. Muchos de los estudios de observación y de las series descriptivas de casos y controles incluyen hombres homosexuales derivados a centros académicos urbanos o enrolados en estudios prospectivos amplios en países desarrollados. Algunas investigaciones también incluyeron hombres y mujeres de países en vías de desarrollo.^{9,16} Muchos grupos evaluaron específicamente la infección precoz por HIV, incluso nuestro estudio en 103 pacientes de 8 ciudades de EE.UU. en quienes prospectivamente se reconoció la seroconversión. En ellos evaluamos el comportamiento de riesgo y las enfermedades de transmisión sexual durante varios meses antes, los síntomas de la infección retroviral aguda, carga viral en plasma y en tracto genital y características del virus tales como genotipo, fenotipo y sensibilidad a los fármacos antirretrovirales.¹⁹

La información relacionada con el tratamiento de la infección aguda y precoz por HIV es limitada y pocos estudios evaluaron parámetros clínicos de evolución. Sin embargo, la evidencia parece indicar que el tratamiento antirretroviral instalado en forma precoz reduce la incidencia de eventos oportunistas menores como candidiasis oral.^{25,26} La mayor parte de la información disponible deriva de pequeños estudios abiertos y no aleatorizados que indicaron que el tratamiento de la infección primaria con una combinación de antirretrovirales se asocia con efectos beneficiosos sobre los marcadores de la respuesta inmune y de progresión de la enfermedad.^{27,31} El tratamiento antirretroviral con zidovudina, lamivudina y un inhibidor de proteasa (indinavir^{26,31} o saquinavir²⁸) tiene rápido efecto supresor sobre el nivel de viremia aguda. Incluso, algunas investigaciones sugieren una respuesta más marcada que la que se observa en la infección crónica por HIV.^{29,32} La evaluación de este esquema mostró que más del 90% de los pacientes tratados alcanzaba niveles de carga viral plasmática de menos de 500 copias/ml en el transcurso de 12 semanas; y el 79.3% mantuvo una viremia inferior a las 50 copias/ml en las 52 semanas de tratamiento.³¹ En cambio, la respuesta a la monoterapia es mucho menos importante.²⁵ La terapia antirretroviral de alta eficacia con 4 antirretrovirales (*highly active antiretroviral therapy*, HAART) se asocia con potente efecto antiviral.³³

También se estudiaron parámetros inmunológicos. Rosenberg y colaboradores evaluaron 8 pacientes con infección aguda durante interrupciones supervisadas del tratamiento con antirretrovirales combinados.³⁴ Cinco de los 8 enfermos lograron respuesta virológica estable con carga viral inferior a las 500 copias/ml de ARN en paralelo con aumento de los linfocitos T colaboradores específicos para el virus y amplificación de la respuesta de

linfocitos T citotóxicos. Si bien estos resultados despertaron enorme interés en la comunidad científica por la posibilidad de lograr un estado de control inmune sostenido en asociación con el tratamiento precoz, el pequeño número de enfermos y la naturaleza no controlada del estudio complican la obtención de conclusiones definitivas. Un análisis en 195 sujetos con infección reciente en varios centros de EE.UU. demostró una tendencia a menor carga viral y mayor recuento de CD4+ en los 61 pacientes tratados precozmente que interrumpieron la terapia en comparación con los 134 que nunca recibieron tratamiento.³⁵ Sin embargo, dichas observaciones son preliminares y deben ser interpretadas con cautela porque el estudio no fue aleatorizado.

Otros investigadores documentaron que los reservorios de virus latente pueden a menudo persistir en individuos a pesar de la terapia precoz, tal como lo demuestra la recidiva de la viremia en relación con la interrupción precoz de la HAART.^{26,36,37} Más aun, en uno de los pacientes se constató recurrencia del síndrome retroviral agudo.³⁸ Otra serie de 12 sujetos tratados con zidovudina, lamivudina y ritonavir mostró que la supresión viral sostenida reducía los niveles de anticuerpos específicos antiHIV-1 y la respuesta de linfocitos T citotóxicos, lo cual pone de manifiesto la importancia de la viremia como estímulo antigénico para el sistema inmune del huésped.³⁹

Debate actual y recomendaciones en relación con el tratamiento de la infección aguda y temprana por HIV

Hasta la fecha existen pocas guías respecto del tratamiento de la infección viral precoz. Si bien el tratamiento antirretroviral se asocia con supresión viral a corto plazo y con aumento de los linfocitos T CD4+, poco se sabe acerca del beneficio de la terapia a largo plazo (y si las ventajas exceden los riesgos de la toxicidad farmacológica acumulada) y de la aparición de resistencia. El *International AIDS Society-USA* Panel no establece recomendaciones precisas en relación con el inicio del tratamiento en pacientes con infección asintomática y aconseja un estudio detallado de los riesgos y beneficios asociados con la terapia antirretroviral en individuos con recuentos de CD4+ entre 200 a 350/μl o mayores.⁴⁰

Los *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) establecen pautas semejantes pero también consideran posible que los profesionales con experiencia puedan recomendar el tratamiento en personas con infección aguda por HIV así como en pacientes con seroconversión en los 6 meses previos.⁴¹

Si bien el tratamiento antirretroviral precoz tiene la capacidad potencial de preservar la función inmunológica y ofrece la posibilidad de una evolución clínica más favorable, también puede asociarse con riesgo más alto de efectos adversos y de toxicidad farmacológica acumulada. El inicio precoz de los antirretrovirales podría agotar los recursos farmacológicos y, en consecuencia, reduciría las opciones terapéuticas para la infección avanzada por HIV, hecho que se agrava aun más por los problemas de adherencia y por el desarrollo de resistencia a las drogas.⁴² Todos estos riesgos deben ser sopesados en el paciente con infección primaria o precoz por HIV. En caso de que el médico y el enfermo decidan iniciar la terapia, de ser posible es preferible que esto se efec-

túe en el contexto de un estudio clínico. En los Estados Unidos, hay grandes esfuerzos por enrolar a tales individuos en investigaciones en marcha destinadas a evaluar diversas estrategias de tratamiento precoz.

Un ejemplo de esfuerzo coordinado es el *Acute HIV Infection and Early Disease Research Program* (AIEDRP), una red de investigación fundada por los *National Institutes of Allergy and Infectious Diseases*, que brindan una lista de los estudios en marcha de este tipo.

Interrogantes aún pendientes

El reconocimiento de la infección primaria y precoz es importante por varios motivos. En primer lugar, la gravedad de la enfermedad sintomática inicial parece representar un elemento pronóstico en relación con la progresión de la infección por HIV. Los eventos inmunológicos tempranos –en los primeros meses posinfección– parecen influir en el nivel de equilibrio (SP) que también predice el índice de progresión de la enfermedad. En segundo lugar, el estudio de la enfermedad primaria o precoz puede brindar información esencial en relación con la interacción entre el virus y los factores del huésped para guiar la terapia futura y el desarrollo de vacunas. En tercer lugar, el reconocimiento precoz permite que el paciente y el profesional discutan la posibilidad de terapia aguda que podría preservar la función inmune y producir beneficio clínico. En cuarto lugar, la identificación de pacientes con infección reciente permite establecer esquemas preventivos para que se reduzca la posibilidad de transmisión secundaria del HIV.

Dada la limitada cantidad de antirretrovirales, su costo y su toxicidad, debe discutirse no sólo el inicio del tratamiento sino el momento más oportuno para hacerlo. ¿Qué momento es demasiado tarde para que la terapia precoz deje de tener beneficio? Los datos sugieren que el HIV se acumula muy pronto en las células foliculares dendríticas, entre 2 y 4 días posteriores a la infección.⁴³ Esta acumulación muy temprana del virus en tejido linfóide podría limitar la oportunidad para reducir la carga viral en células blancas activadas y en reservorios latentes. Otros interrogantes tienen que ver con el tipo de tratamiento. ¿Cuál debería ser el esquema antirretroviral inicial? ¿Cómo se equilibran la potencia antiviral, la adhesión y la toxicidad? ¿Cuáles podrían ser las consecuencias de la interrupción del tratamiento precoz antes de que se establezca el punto de equilibrio (SP)? ¿Cuál es el papel de la terapia inmunomoduladora (interleuquina 2 o ciclosporina) en el contexto del tratamiento antirretroviral precoz? Es de esperar que los estudios actualmente en marcha respondan estos interrogantes y definan mejor los riesgos y beneficios del tratamiento temprano.

Recepción: 8/4/2003 - Aprobación: 13/6/2003

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



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

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

• 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.

Epilepsia y embarazo...



Manuel Domínguez Salgado, Columnista Experto de SIIC
Institución: Hospital Puerta de Hierro, Madrid, España

Introducción: El tratamiento de la paciente con epilepsia durante la gestación constituye un importante dilema clínico. Por un lado hay que mantenerla libre de crisis y, por otra, en monoterapia y con la menor dosis posible, por los efectos del tratamiento sobre la descendencia.

Desarrollo: Existe un síndrome relacionado con la exposición intraútero a fármacos epilépticos clásicos, el cual no puede ser asociado a un determinado fármaco. Todavía hay una gran incógnita acerca de los efectos de los nuevos antiepilepticos sobre la descendencia, pero hasta la fecha no se ha descrito ningún patrón de malformaciones específico para ninguno de tales medicamentos. De éstos, la lamotrigina es del que se tiene experiencia clínica más amplia, y aunque el número de casos registrados hasta la actualidad es insuficiente para obtener conclusiones definitivas, no se ha observado mayor incidencia de anomalías congénitas en comparación con la población normal.

Conclusiones: Los nuevos fármacos antiepilepticos presentan importante ventaja terapéutica, no sólo en el manejo de la epilepsia en diferentes situaciones clínicas sino por los buenos resultados que se han observado con el empleo de lamotrigina en la paciente epiléptica en edad reproductiva.

Artículo completo: www.siicsalud.com/dato/dat032/03722002.htm
Extensión aproximada: 14.6 páginas

Anemia ferropriva en mujeres...

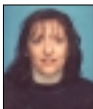


Joel Monárrez Espino, Columnista Experto de SIIC
Institución: Uppsala University, University Hospital, Uppsala, Suecia

Se presentan los resultados más relevantes de una encuesta nutricional efectuada en 1999 para conocer la prevalencia de anemia por deficiencia de hierro en las mujeres tarahumaras en edad reproductiva del norte de México. Algunos aspectos metodológicos referentes a la estrategia de muestreo y a la técnica de campo empleada para medir ferritina sérica en sangre capilar son ilustrados gráficamente. Se compara la prevalencia de anemia encontrada en las mujeres tarahumaras con la informada por la Encuesta Nacional de Nutrición de 1999 en las mujeres mexicanas del medio rural, y se discute la repercusión de los hallazgos; además, mediante un análisis de regresión múltiple se identifican factores que afectan las concentraciones de hemoglobina en estas mujeres indígenas. La información contenida en este artículo pretende complementar el estudio publicado sobre el tema anteriormente.

Artículo completo: www.siicsalud.com/des/des032/03805038.htm
Extensión aproximada: 6.42 páginas

Actividad del digluconato de clorhexidina...



María del Carmen Magariños, Columnista Experta de SIIC
Institución: Facultad de Ciencias Exactas, Universidad Nacional de La Plata, La Plata, Buenos Aires, Argentina

Los antisépticos, de amplio uso en los hospitales, son fundamentales para prevenir, erradicar y controlar las infecciones que ocurren en esos ámbitos. Es necesario considerar los diversos aspectos que afectan la actividad de los biocidas, ya que ellos tienen incidencia directa sobre la salud, la higiene hospitalaria y los índices de infecciones nosocomiales. Los microorganismos pertenecientes al género *Staphylococcus* se hallan involucrados en dichas infecciones. Dado que el digluconato de clorhexidina es uno de los antisépticos más utilizados en salud humana y animal, en el presente estudio se realizó la evaluación de este biocida frente a 25 aislamientos hospitalarios del género *Staphylococcus*, coagulasa positivos y negativos, en presencia y en ausencia de materia orgánica, empleándose como medio de dilución agua destilada y agua de 300 ppm de dureza. Los resultados hallados indican que el agua dura es uno de los factores que más afecta la acción bactericida de la clorhexidina, incluso en mayor grado que la interferencia generada por la materia orgánica, particularmente frente a *S. aureus*. Nuestro estudio permite considerarlo como un antiséptico efectivo para estos microorganismos grampositivos.

Artículo completo: www.siicsalud.com/dato/dat032/03806000.htm
Extensión aproximada: 8.71 páginas

Evaluación ultrasónica no invasiva de la anemia en fetos...

Wing Cheong Leung, Columnista Experto de SIIC
Institución: Mount Sinai Hospital, University of Toronto, Toronto, Canadá.
Queen Mary Hospital, Hong Kong, China

Diversas investigaciones han descrito anomalías ultrasónicas en fetos portadores de alfa-talasemia-1 homocigota antes del desarrollo de hidropesía fetal: placentomegalia alrededor de las 12 semanas,¹ la alteración de la proporción cardiotorácica y el espesor placentario a las 13-14 y 17-18 semanas,² ascitis,

hepatoesplenomegalia, oligoamnios y placentomegalia al final de segundo trimestre y al inicio del tercero.³ También se han observado formas características de la onda de velocidad del flujo sanguíneo, detectadas por Doppler, en las arterias umbilicales de los fetos con alfa-talasemia que evoluciona hacia la hidropesía fetal.⁴ El diámetro de la vena umbilical, la velocidad y el flujo sanguíneo en fetos con hidropesía fetal portadores de hemoglobina de Bart han resultado ser mayores que los de los fetos con hidropesía fetal producidos por otras causas.⁵ Por otra parte, nosotros hemos abordado el estudio de parámetros ecográficos tales como la velocidad pico del flujo en la arteria cerebral media, la velocidad máxima del flujo venoso umbilical intrahepático, la longitud del hígado y el perímetro del bazo fetales, los cuales nos han sido útiles para el diagnóstico y manejo de la anemia en embarazos con portadores de alfa-talasemia-1 homocigota.⁶

Artículo completo: www.siicsalud.com/dato/dat033/03821029.htm
Extensión aproximada: 5.34 páginas

Os desafios da comunicação rural sobre os agrotóxicos...



Frederico Peres, Columnista Experto de SIIC
Institución: Centro de Estudos da Saúde do Trabalhador e Ecologia Humana da Escola Nacional de Saúde Pública (CETEH/ENSP) – Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, Brasil

O presente estudo objetiva analisar os aspectos de comunicação relacionados ao procedimento de uso de agrotóxicos em uma região agrícola. O estudo foi realizado na região da Microbacia do Córrego de São Lourenço, Estado do Rio de Janeiro. Baseia-se em triangulação metodológica, utilizando: entrevistas semi-estruturadas e observações de uma amostra da população residente na área de estudo (aproximadamente 600 habitantes); questionário elaborado para a caracterização do perfil da comunidade; e registro de palestras proferidas por agrônomos e outros profissionais do comércio e do poder público para a comunidade. Desvelaram-se algumas questões, como: o histórico de desinformação na região; a linguagem técnica empregada em ações educativas e de treinamento, impossibilitando a apropriação do conhecimento por parte do trabalhador rural; e a pressão da indústria/comércio, que cria "necessidades" para legitimar a venda desses produtos, resultando num processo de comunicação que realimenta a inserção desfavorável do homem do campo em uma economia de mercado mais ampla.

Artículo completo: www.siicsalud.com/dato/dat033/03825000.htm
Extensión aproximada: 23.2 páginas

Terapia de reemplazo hormonal...



Carlo La Vecchia, Columnista Experto de SIIC
Institución: Istituto di Ricerche Farmacologiche «Mario Negri», Milán, Italia

Una de las mayores preocupaciones acerca del uso de la terapia de reemplazo hormonal (TRH) en la menopausia es su efecto sobre el riesgo de cáncer. La TRH reduce los síntomas climatéricos y ejerce acciones favorables sobre el metabolismo óseo y la osteoporosis. Sin embargo, también ejerce ciertos efectos adversos, entre los que se destacan el efecto promotor sobre el cáncer de endometrio y cierta elevación del riesgo de cáncer de mama y –probablemente– de ovario. Nosotros revisamos las evidencias epidemiológicas en la menopausia acerca de la terapia de reemplazo hormonal y el cáncer, y concluimos que los efectos potencialmente favorables y adversos más marcados de la terapia de reemplazo hormonal (TRH) sobre el riesgo de cáncer se restringen a las usuarias actuales. Los recientes hallazgos de los estudios aleatorizados se encuentran en total acuerdo con los de los estudios de observación (de cohortes y de casos y controles), y proveen evidencias concluyentes de que la TRH, principalmente la combinación de estrógenos y progestágenos, se asocia con riesgo de cáncer mamario moderadamente elevado, que se hace evidente luego de pocos años de uso; de que la TRH combinada no se asocia con elevación de riesgo concreto de cáncer de endometrio, y de que la TRH ejerce efectos favorables sobre el riesgo de cáncer colorrectal.

Artículo completo: www.siicsalud.com/dato/dat033/03905008.htm
Extensión aproximada: 3.32 páginas

Cuantificación de la hemorragia feto-materna y prevención de la enfermedad hemolítica...



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

La incidencia de isoimmunización Rh(D) ha disminuido por la inmunoprofilaxis con gammaglobulina anti-D. La administración de dosis ajustadas se basa en la medición precisa del volumen de hemorragia feto-materna. Las técnicas tradicionales son laboriosas e imprecisas, y la técnica de aglutinación en tarjeta es semicuantitativa. Por su sencillez y precisión, hemos adoptado técnicas citométricas basadas en la marcación de antígenos presentes en los hematíes fetales y ausentes en los mater-

nos, o hemoglobina fetal, para cuantificar la hemorragia feto-materna. En 35 muestras aplicamos la técnica de tinción de hemoglobina fetal. En 35, con incompatibilidad Rh(D), realizamos además la técnica de inmunofluorescencia indirecta (antígeno D). Sólo en 10 casos se detectó un pequeño volumen de hemorragia feto-materna. En las 35 muestras analizadas en paralelo, los resultados de los dos procedimientos fueron similares. En 274 muestras con incompatibilidad Rh(D) aplicamos la técnica de inmunofluorescencia directa marcando el antígeno D. Una paciente presentó un volumen de 17 ml y en las restantes el volumen fue inferior a 8 ml. Nuestros resultados concuerdan con otras series, con una frecuencia de hematomas fetales en circulación materna inferior al 0.1%. La dosis estándar de 300 µg resulta excesiva en la mayoría de casos, e insuficiente en otros.

Artículo completo: www.sicsalud.com/dato/dat033/03902006.htm
Extensión aproximada: 12.8 páginas

Efecto del estado nutricional sobre el requerimiento y la captación esplácnica de leucina...



Anura V. Kurpad, Columnista Experto de SIIIC
Institución: Institute of Population Health and Clinical Research, St John's Medical College, Bangalore, India

Las estimaciones internacionales de requerimiento básico de aminoácidos aceptadas en la actualidad probablemente sean demasiado bajas. La mejor manera de determinar las necesidades de aminoácidos es mediante la estimación del balance diario a distintos niveles de ingesta de aminoácidos marcados. La menor cantidad captada de aminoácidos que se asocia con un balance neutro se considera la necesidad básica o mínima por día. Con este procedimiento se estudiaron los requerimientos de leucina en dos grupos de varones adultos sanos de la India, uno con buen estado nutricional y otro con estado nutricional deficiente. La técnica ha sido validada para la leucina gracias al conocimiento preciso de su cinética. Veinte individuos en cada grupo fueron evaluados a dos niveles de incorporación de leucina en un estudio cruzado y aleatorizado. Por lo tanto, 10 individuos de cada grupo se evaluaron en 4 niveles de incorporación (14, 22, 30 y 40 mg kg⁻¹ d⁻¹). La captación esplácnica de leucina también se analizó con la administración oral de leucina marcada con deuterio. La regresión lineal del balance de leucina contra la ingesta tuvo su punto cero para una ingesta de 37.3 y de 39.6 mg kg⁻¹ d⁻¹ en individuos con buen estado de nutrición y con nutrición deficiente, respectivamente. Estos datos indican que la recomendación actual diaria para la ingesta de leucina de 14 mg kg⁻¹ d⁻¹ es demasiado baja: las demandas diarias parecen ser casi 2.5 veces más altas. Los resultados también indican que el estado nutricional previo no es un determinante de los requerimientos de leucina, aplicables globalmente.

Artículo completo: www.sicsalud.com/dato/dat033/03904009.htm
Extensión aproximada: 12.8 páginas

Limitando cuidados intensivos em crianças sem esperança de vida



Paulo R. Antonacci Carvalho, Columnista Experto de SIIIC
Institución: Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil

Objetivo: descrever o planejamento e a realização de uma pesquisa sobre a utilização de limitações terapêuticas em pacientes de uma Unidade de Tratamento Intensivo Pediátrica (UTIP) de hospital universitário. **Métodos:** relato sobre estudo retrospectivo, baseado na revisão de prontuários dos pacientes que morreram na UTI Pediátrica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, no período de 1º julho de 1996 a 30 junho de 1997. Foram consideradas atitudes assistenciais limitadoras frente a crianças muito doentes sem esperança de vida, tais como retirada / não-adoção de medidas de suporte de vida [R/NASV] e decisão de não reanimar [DNR]. **Resultados:** foram analisados 44 pacientes que morreram na UTIP, com mediana de idade de 28 meses. Dezoito pacientes (41%) morreram com atitudes assistenciais limitadoras, 9 DNR e 9 R/NASV. São relatadas as dificuldades e resistências para a realização e publicação dos resultados. **Conclusões:** ocorreu uma alta prevalência de atitudes limitadoras de cuidado intensivo nos pacientes de UTI sem esperança de vida. O estudo não teve condições de avaliar o nível de participação da equipe e da família nesse processo, bem como as motivações que poderiam ter levado a equipe a adotar condutas terapêuticas restritivas.

Artículo completo: www.sicsalud.com/dato/dat033/03901000.htm
Extensión aproximada: 4.36 páginas

Nueva quimioterapia dirigida

Peter M. Anderson, Columnista Experto de SIIIC
Institución: Mayo Foundation, Rochester MN; Jacksonville FL; Scottsdale, AZ, EE.UU.

El acoplamiento químico de una partícula con afinidad por el hueso a un metal radiactivo, samario, produjo una nueva droga radiofarmacéutica específicamente dirigida a los huesos y la médula ósea. Esto permite que la radiación sea emitida específicamente a los cánceres formadores de hueso (osteos-

sarcomas) así como a los que causan neoformación ósea cuando invaden los huesos (por ejemplo, carcinomas tales como el de mama y de próstata, paragangliomas y condrosarcomas). Esta breve revisión discute algunos de los principios del uso eficaz del samario en altas dosis para tratar cánceres que involucran los huesos así como neoplasias hematológicas que toman la médula ósea (por ejemplo leucemia mielógena aguda y mieloma múltiple). Se describe la gran ventaja terapéutica comparada con la baja toxicidad de altas dosis de samario observada en nuestra experiencia en la Clínica Mayo. Se detalla el uso del samario como parte de un enfoque secuencial, que abarca el cáncer de hueso, la médula ósea o ambos.

Artículo completo: www.sicsalud.com/dato/dat033/03815004.htm
Extensión aproximada: 8.65 páginas

Valvoplastia sem surte em crianças com anomalias congênitas...



Gabriel Lorier Taranto, Columnista Experto de SIIIC
Institución: Asociación Española Primera de Socorros Mutuos, Servicio de Cirugía Cardíaca, Montevideo, Uruguay

Fundamento: o implante de anéis nas reconstruções valvares mitrais em crianças pode não ser necessário e trazer complicações tardias. **Objetivo:** analisar a evolução clínica tardia após o tratamento cirúrgico, em crianças de até 12 anos de idade, com técnicas reparadoras e reconstrutivas sem suporte anelar. **Pacientes e métodos:** foram avaliados 21 pacientes operados entre 1975 e 1998. A idade média foi de 4.67 ± 3.44 anos; 47.6% dos pacientes eram do sexo feminino; insuficiência mitral estava presente em 57.1% (12 casos), estenose em 28.6% (6 casos) e dupla lesão em 14.3% (3 casos). O tempo médio de perfusão foi 43.10 ± 9.50 min; o tempo médio de isquemia foi de 29.40 ± 10.50 min. O seguimento clínico médio em 12 pacientes com insuficiência mitral foi de 41.52 ± 53.61 m; e no grupo da estenose (4 pacientes) foi de 46.39 ± 32.02 meses; no grupo com dupla lesão (3 pacientes) foi de 39.41 ± 37.5 m. O seguimento ecocardiográfico foi em média por grupos: na insuficiência 37.17 ± 39.51; na estenose foi de 42.61 ± 30.59 m e na dupla lesão foi de 39.41 ± 37.51 m. **Resultados:** a mortalidade operatória foi 9.5% (2 casos). Não houve óbitos tardios. No grupo de insuficiência mitral, 10 pacientes (83.3%) encontram-se assintomáticos. (p=0.04). No seguimento ecocardiográfico a maioria dos pacientes encontrava-se com refluxo leve (p=0.002). No grupo da estenose, no seguimento clínico todos estavam em classe funcional I (NYHA); no seguimento ecocardiográfico, o gradiente transvalvar médio variou entre 8 e 12 mm Hg, sendo a média de 10.7 mm Hg. No grupo de dupla lesão, 1 paciente foi reoperado aos 43 meses. Não foram relatados episódios de endocardite, nem de tromboembolismo. **Conclusões:** a estenose mitral apresenta maior dificuldade de reparo satisfatório a longo prazo pelas anormalidades valvulares e gravidade de lesões associadas. A correção sem suporte anular na insuficiência mitral apresenta bons resultados a longo prazo.

Artículo completo: www.sicsalud.com/dato/dat033/03820007.htm
Extensión aproximada: 8.96 páginas

Comparación del uso de terapia de reemplazo hormonal...



Camil Castelo-Branco, Columnista Experto de SIIIC
Institución: Institut Clínic de Ginecologia, Obstetrícia i Neonatologia, Hospital Clínic, Barcelona, España

Objetivo: Comparar el uso de terapia de reemplazo hormonal entre mujeres chilenas de alto y de bajo nivel socioeconómico, y relacionarlo con el de mujeres norteamericanas. **Material y métodos:** Quinientas cuarenta mujeres de 50 a 79 años fueron entrevistadas en Santiago, Chile, con el mismo instrumento que utilizó Rabin en EE.UU. Las participantes fueron divididas por nivel socioeconómico en sector alto y sector bajo. Los resultados se comparan con los datos de Rabin. **Resultados:** Cada grupo socioeconómico chileno quedó conformado por 270 mujeres; el porcentaje de menopáusicas y la edad (86% tenían entre los 50 y 59 años) eran similares. El 47% de las encuestadas recibió en algún momento terapia de reemplazo hormonal, 15% en el sector bajo y 79% en el sector alto (p < 0.0001); este porcentaje casi duplica al descrito en EE.UU. por Rabin (41%; p < 0.0001). Al 24% de las mujeres pobres sus médicos les informaron sobre la terapia de reemplazo, porcentaje que asciende al 88% entre mujeres del sector alto (p < 0.0001) y supera nuevamente al de mujeres estadounidenses (61%; p < 0.0001). De las 304 mujeres chilenas a las cuales sus médicos les propusieron la TRH, 253 (83%) han usado sustitución hormonal en algún momento. El porcentaje de mujeres que lleva más de dos años en terapia es similar en ambos grupos, pero inferior al de las estadounidenses (alto: 43%; bajo: 38%; EE.UU.: 76%). La principal razón por la cual no toman hormonas las mujeres posmenopáusicas del sector alto es por miedo (alto: 49.3%; bajo: 14%; EE.UU.: 28%); las del sector socioeconómico bajo, por falta de indicación médica (alto: 33%, bajo: 74%, EE.UU.: 33%); y las estadounidenses, por ausencia de síntomas climatéricos (alto: 47%, bajo: 41%; EE.UU.: 48%). **Conclusiones:** Pocas mujeres de bajo nivel socioeconómico usan terapia de reemplazo hormonal. El rol de los médicos es fundamental para incrementar su utilización en estos sectores.

Artículo completo: www.sicsalud.com/dato/dat033/03814000.htm
Extensión aproximada: 7.05 páginas