

Revisión

Glomerulopatía colapsante

Vilnius University and National Centre of Pathology, Vilna, Lituania



Artículo breve escrito por el autor para la edición en papel. El artículo amplio se publica en SIIC En Internet: www.siicsalud.com/des/des043/05523007.htm



Arvydas Laurinavicius, Columnista Experto de SIIC
Associate professor, Director, Vilnius University and National
Centre of Pathology, Vilna, Lituania

Página del autor: www.siicsalud.com/des/des043/05523007a.htm

Abstract

Collapsing glomerulopathy (CG) is an aggressive type of renal injury first recognized in HIV patients and increasingly seen in non-HIV patients as an idiopathic disease or in various clinical associations. CG shares many clinical and pathologic features in HIV and non-HIV patients. It is characterized by heavy proteinuria frequently combined with rapidly progressive renal failure, and poor outcome. Light microscopy reveals glomerular collapse with prominence and degenerative changes of the podocytes, and frequently a severe tubulointerstitial injury with microcystic tubular changes. Pathogenesis of CG involves a peculiar podocyte injury: podocytes re-enter cell cycle, lose their normal cytoarchitecture, maturity markers, and function. This aberrant proliferative response is observed in both HIV and non-HIV patients with CG but not in other forms of nephrotic glomerulopathies. It becomes apparent that in HIV patients CG is directly caused by the viral infection of the kidney, although unrecognized host factors may play a role. In the population of non-HIV patients, CG mostly remains of un-established origin, however, potential etiologic links with parvovirus B19 and other viral infections, autoimmune and lymphoproliferative disorders as well as therapeutic agents (high-dose pamidronate therapy) are emerging.

Artículo completo en inglés: www.siicsalud.com/des/des043/05523007i.htm

La glomerulopatía colapsante (GC) es una forma agresiva de enfermedad renal que fue primero diagnosticada en pacientes con infección por HIV y posteriormente en pacientes sin HIV. Cuando se diagnostica en pacientes infectados por este virus, este patrón de lesión renal se denomina nefropatía asociada con el HIV (NAHIV), antiguamente denominada nefropatía asociada con el sida. En los casos de GC en pacientes sin indicios de infección por HIV u otros trastornos médicos asociados, se la denomina glomerulopatía colapsante idiopática. También se considera la GC como una de las variantes morfológicas de la glomeruloesclerosis focal y segmentaria (GSFS).

Este tipo de patología renal no había sido descrita antes de la era del sida en el mundo occidental, aunque pueden encontrarse descripciones de GSFS celular semejantes a la GC en artículos previos de la década de 1970.^{1,2} La nefropatía asociada con el sida fue reconocida en 1984 como GSFS con proteinuria masiva y rápida progresión a enfermedad renal en estadio terminal (ERET).^{3,4} Estudios adicionales exploraron las peculiaridades morfológicas de la enfermedad renal: el colapso generalizado de los capilares glomerulares acompañado por prominencias de las células epiteliales glomerulares, junto con una frecuente inflamación intersticial y cambios degenerativos tubulares graves.⁵⁻⁸ Ya que algunos casos de nefropatía asociada con el sida se presentaron en pacientes HIV+ antes de la aparición del sida, esta entidad fue

Resumen

La glomerulopatía colapsante (GC) es una forma agresiva de enfermedad renal inicialmente diagnosticada en pacientes con infección por HIV, y crecientemente en pacientes sin HIV, como una enfermedad idiopática o asociada con diferentes cuadros clínicos. La GC comparte varias características clínicas y patológicas en los pacientes HIV+ y HIV-. Se caracteriza por proteinuria grave generalmente asociada con insuficiencia renal rápidamente progresiva y mala evolución. A través del microscopio óptico se observa un colapso glomerular con prominencias y cambios degenerativos en los podocitos y con frecuencia una lesión tubulointersticial grave con cambios tubulares microquísticos. La patogenia de la GC incluye una alteración singular de los podocitos: éstos reingresan en su ciclo celular, pierden su citoarquitectura normal, sus marcadores de maduración y su función. Esta respuesta proliferativa aberrante se observa tanto en pacientes HIV+ como HIV- con GC, pero no en otras formas de glomerulopatías nefróticas. Es posible que en pacientes HIV+ la GC se desencadene directamente por la infección viral del riñón, aunque factores del huésped no reconocidos hasta el momento pueden desempeñar un papel relevante. En la población de pacientes sin HIV aún no se estableció el origen de la GC en su totalidad, sin embargo están surgiendo posibles vínculos etiológicos con el parvovirus B19 y con otras infecciones virales, trastornos autoinmunes y linfoproliferativos, y con agentes terapéuticos como la terapia con pamidronato en dosis elevadas.

finalmente renombrada como NAHIV. Debido a la predominancia significativa de hombres negros con antecedentes de drogadicción endovenosa en los informes iniciales de NAHIV, se planteó la hipótesis de que la NAHIV podía ser una expresión de la nefropatía asociada con la heroína en pacientes HIV+. En 1986, Weiss y col. notificaron seis pacientes negros con síndrome nefrótico grave, progresión rápida a la insuficiencia renal irreversible y "colapso" glomerular, y sugirieron que este síndrome podría representar una nueva entidad clínico-patológica independiente de la infección por HIV.⁹ En 1992, Foster y col. publicaron el caso de 3 niños con GSFS e inmunodeficiencias congénitas, lo que sugirió que la nefropatía asociada al sida no estaba limitada sólo a los pacientes infectados por HIV.¹⁰ En 1994, Detwiler y col. publicaron un informe sobre 16 pacientes sin indicios de infección por HIV o de abuso de drogas endovenosas.¹¹ Ellos introdujeron el término glomerulopatía colapsante y propusieron que fuese una variante diferente de la GSFS caracterizada por el predominio en la raza negra, proteinuria masiva, insuficiencia renal rápidamente progresiva y hallazgos patológicos característicos. En 1996, Valeri y col. publicaron un extenso trabajo clínico-patológico sobre 43 pacientes que padecían GSFS colapsante y la caracterizaron como una variante agresiva de GSFS con incidencia en aumento, características clínico-patológicas distintas, con predominio en la raza negra, curso rápidamente progresivo y relativa resistencia a los esteroides.¹² Comparamos las características de la GC en pacientes HIV+ y HIV-, y encontramos similitudes clínicas y patológicas llamativas de la GC "idiopática" y la NAHIV.¹³ La cuestión de las asociaciones etiológicas de la GC es de importancia ya que, hasta hoy, se desconoce el origen de esta patología. Sin embargo, la evolución histórica del trastorno desde su ausencia completa (o quizá su ignorancia) hace dos décadas, su reconocimiento en pacientes HIV+ en EE.UU. y su incidencia en aumento en la población sin HIV en todo el mundo, mantiene vigente la posibilidad de que existan agentes etiológicos aún no reconocidos.

Recepción: 19/8/2004 - Aprobación: 31/5/2005

Participó en la investigación: Helmut G. Rennke, MD, Professor, Department of Pathology, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston, EE.UU.

Enviar correspondencia a: Arvydas Laurinavicius, MD, National Center of Pathology, Baublio 5, Vilna LT-08406, Lituania.

Patrocinio: Este trabajo fue financiado por un subsidio de la Lithuanian State Science and Studies Foundation.

Características patológicas

En un principio la GC fue reconocida de acuerdo con la presencia de lesiones glomerulares colapsantes típicas, acompañadas con frecuencia por una lesión tubulointersticial característica visible a través de microscopía óptica.¹¹⁻¹³ El diagnóstico patológico de GC generalmente no es difícil en los casos clínicos floridos, sin embargo se necesita un análisis cuidadoso de la patología y de los datos clínicos del paciente cuando los hallazgos patológicos son algo ambiguos o limitados.¹⁴⁻¹⁶

Las lesiones glomerulares características se reconocen mejor a través de la microscopía óptica en cortes teñidos con ácido periódico de Schiff (PAS) o con tinción de metenamina de plata de Jones para contrastar las membranas basales glomerulares. Dos características histológicas fundamentales de las lesiones glomerulares colapsantes, como la contracción de los capilares glomerulares y la prominencia de las células epiteliales viscerales glomerulares, son hallazgos diagnósticos importantes, aunque su extensión relativa y su gravedad pueden variar. El colapso o la contracción de los capilares glomerulares puede reconocerse por la desaparición global o segmentaria de la luz, lo cual usualmente se acompaña de arrugas y pliegues de las membranas basales. El segundo componente de la lesión glomerular es la prominencia de las células epiteliales viscerales glomerulares, la cual puede variar desde una leve prominencia y amontonamiento o agrupamiento de los podocitos en los capilares colapsados (figuras 1 y 2) hasta la hiperplasia, lo que determina hiper celularidad significativa en el espacio de Bowman (figura 3). Esta hiper celularidad puede producir un agrupamiento de las células, algunas veces formando estructuras con aspecto de medialuna, también denominadas "seudomedialunas".¹⁷ Sin embargo, las medialunas tienden a acumularse sobre los capilares colapsados y aparentan estar más o menos separadas de la cápsula de Bowman y ser menos cohesivas (figura 3). Los podocitos pueden presentar un citoplasma vacuolado prominente, que con frecuencia contiene grandes "gotas de reabsorción" positivas para PAS (figura 1). En la actualidad se acepta que un solo glomérulo con la lesión colapsante característica es suficiente para el diagnóstico de GC.^{15,16}

No deberían encontrarse depósitos significativos de inmunoglobulinas o de componentes del complemento en la GC, con excepción de una posible superposición de GC y enfermedades mediadas por inmunocomplejos, como fuera publicado en la nefropatía membranosa y en la nefropatía por IgA.^{13,18} Tanto los capilares glomerulares abiertos como los colapsados en los glomérulos afectados muestran cómo se han borrado los mecanismos del pie del podocito, lo cual es similar a las lesiones que se observan en la enfermedad por cambios mínimos y en la GSFS primaria. Sin embargo, la extensión de la pérdida o borramiento de los glomérulos mejor conservados parece ser más variable en la GC: la presencia de glomérulos con procesos del pie completamente normales no es infrecuente.^{12,13,19} La microscopía electrónica puede revelar también inclusiones tubuloreticulares intraendoteliales, visualizadas con mayor frecuencia en pacientes con HIV.¹⁴

La lesión tubulointersticial es un componente frecuente de la GC. Tanto la frecuencia como la extensión de la enfermedad tubulointersticial son variables; se presenta en aproximadamente la mitad a dos tercios de los pacientes.^{8,12,13} Los infiltrados mononucleares intersticiales focales, la fibrosis intersticial y la atrofia tubular pueden verse en otras formas de GSFS; sin embargo, en el caso de la GC la lesión tubulointersticial parece exceder la extensión del daño glomerular.¹⁷ La forma más característica de lesión tubular está representada por la dilatación focal microquística de los túbulos con cilindros proteináceos grandes y densos (figura 4). Los cilindros frecuentemente se ven algo tortuosos y son, por lo general, positivos para PAS. Existen cambios tubulares adicionales menos específicos: con frecuencia se observa hipertrofia variable de los túbulos con gotas de reabsorción prominentes, características locales de necrosis tubular aguda y atrofia.

Se han estudiado en detalle los diagnósticos diferenciales que se presentan con otras variantes morfológicas de GSFS, como la contracción glomerular de la enfermedad vascular grave del riñón, que a su vez incluye la angiopatía trombotica, la enfermedad renal ateroembólica, la ERET y la arteriopatía postrasplante.¹⁴⁻¹⁶

Una vez que se ha establecido el diagnóstico patológico de GC

Figura 1. Glomérulo con colapso segmentario de los capilares (flechas). Hay una prominencia de las células epiteliales glomerulares, algunas de las cuales contienen gotas de reabsorción proteica positivas para PAS en el citoplasma (puntas de flechas). Se observa daño tubular agudo con adelgazamiento de las células epiteliales y formación de cilindros (tinción con PAS).

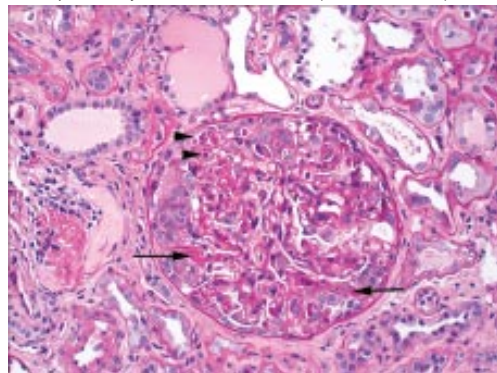
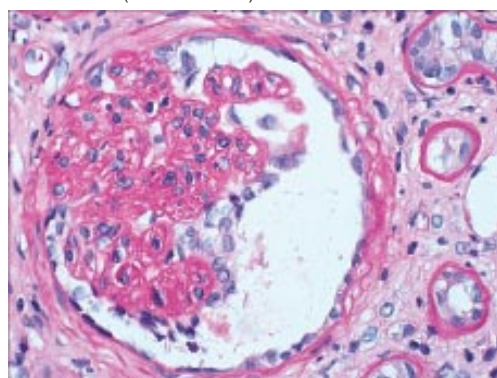


Figura 2. Glomérulo con colapso global avanzado. Los capilares glomerulares se encuentran contraídos. Hay agrupamiento de las células epiteliales glomerulares sobre los capilares colapsados y relativo ensanchamiento del espacio de Bowman (tinción con PAS).



pueden surgir nuevas cuestiones con los diagnósticos diferenciales entre la NAHIV y la GC idiopática. En algunos pacientes con HIV, el NAHIV puede ser la primera manifestación clínica de la infección. En general, la GC en pacientes HIV+ y sin HIV comparte varias similitudes clínico-patológicas y no es posible realizar una predicción certera del estado del paciente con HIV a partir de los hallazgos patológicos. Sin embargo, la dilatación tubular microquística y las inclusiones tubuloreticulares intraendoteliales de los capilares glomerulares se ven con mayor frecuencia en pacientes con HIV.¹³

Manifestaciones clínicas y evolución

La manifestación clínica de GC se caracteriza principalmente por un comienzo más o menos abrupto de proteinuria masiva, frecuentemente combinada con insuficiencia renal aguda y progresión relativamente rápida a ERET.^{12,13,20} En algunos pacientes las manifestaciones iniciales de la enfermedad incluyen un cuadro similar a la gripe, fiebre, síntomas gastrointestinales y pérdida de peso no explicable por otras causas.

En pacientes con HIV el promedio de supervivencia renal informado desde el momento de la biopsia renal hasta la ERET es de entre 11 semanas y 6 meses; sin embargo, el tiempo de supervivencia del paciente se determinó más por el estadio de la infección por HIV que por la enfermedad renal en sí misma.^{13,21,22} Se ha informado que el promedio de supervivencia renal de pacientes sin HIV oscila entre 13 y 16 meses.^{12,13} La probabilidad de supervivencia renal a dos años luego de la biopsia fue de 33% y 41% en pacientes HIV+ y sin HIV, respectivamente.¹³ El pronóstico malo de esta enfermedad se acompaña además de una mortalidad global relativamente elevada debido a complicaciones no renales y a la potencial recurrencia de GC en los pacientes con trasplante renal.^{11,13,19,23-25}

La fibrosis intersticial extensa y el aumento de la creatinina plasmática son los mejores predictores aislados de muerte prematura por causa renal, mientras que el estado de la infección por HIV no lo es.¹³ Es importante observar que la raza, el sexo o la edad no predijeron la supervivencia renal.^{12,13} Un modelo de variables múltiples reveló que la fibrosis intersticial extensa, el aumento

Figura 3. Glomérulos con colapso segmentario de los capilares y formación de pseudomedialunas. Las células en la pseudomedialuna (flechas) no son cohesivas; hay una brecha entre las células parietales y viscerales y no hay fibrina ni células inflamatorias en el espacio de Bowman (tinción con PAS).

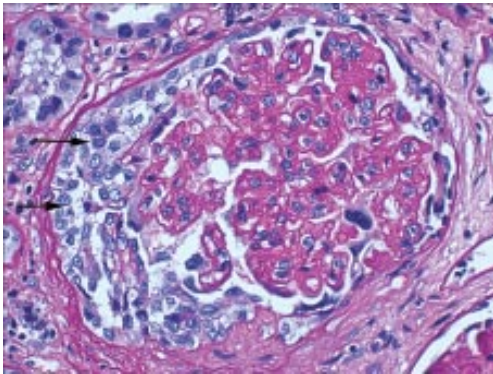
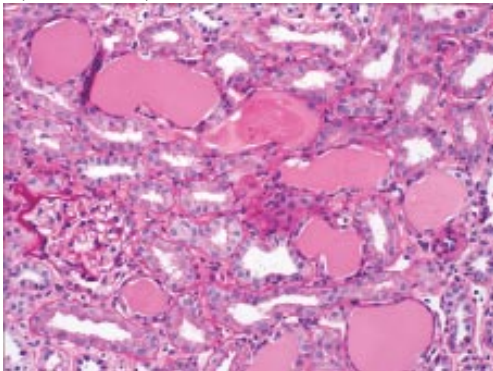


Figura 4. Dilatación microquística de los túbulos que contienen grandes cilindros (tinción con PAS).



de la creatinina plasmática al inicio de la enfermedad, valores elevados de proteinuria y una pequeña proporción de glomérulos con lesiones colapsantes activas fueron factores de riesgo independientes para la muerte renal.¹³ La tasa de pérdida de la función renal, medida como la pendiente del paciente en cuanto a los valores decrecientes también de la creatinina plasmática puede predecirse mejor por el grado de proteinuria diaria al momento de la biopsia o por la gravedad de los cambios degenerativos tubulares.^{12,13} El tratamiento de la GC no está aún definido. Mientras que los pacientes HIV con GC parecen beneficiarse con el tratamiento antirretroviral, un análisis retrospectivo de los datos publicados sobre el tratamiento de la GC idiopática demuestra que las drogas citotóxicas tienen eficacia dudosa.^{26,27}

Incidencia y demografía

La incidencia de NAHIV en pacientes HIV es relativamente infrecuente; la enfermedad se diagnostica casi exclusivamente en personas de raza negra.

La incidencia publicada de GC idiopática constituye alrededor de un 4.7% de los pacientes con GSFS o un 18% de los pacientes con GSFS idiopática diagnosticada por biopsia.^{12,30} La incidencia de la enfermedad disminuyó durante las últimas décadas: en las series de biopsias renales estudiadas en el *Columbia Presbyterian Medical Center*, la GC constituyó el 11% y el 24% de los casos de GSFS idiopática durante los periodos 1979-1985 y 1990-1993, respectivamente.^{12,16} La raza negra fue menos predominante en las publicaciones sobre biopsias de GC idiopática y comprendió 57% a 86% de los pacientes.^{11-13,30} En un informe de Macedonia, los 16 pacientes que presentaron este trastorno eran de raza blanca.¹⁹

Hay una predominancia de hombres en la población de pacientes HIV+ y sin HIV con GC.^{5,8,11} La GC puede afectar pacientes de todas las edades, incluso a los niños.^{10,31,32}

Patogenia

Estudios recientes demuestran el papel central de una lesión característica en los podocitos en la patogenia de la GC. Normalmente, los podocitos son células bien diferenciadas y no proliferativas. Esto se logra al mantener niveles altos de inhibidores de ciclina quinasa para evitar el ingreso en el ciclo celular. Los estudios inmunohistoquímicos demostraron que en la GC hay disminución en la expresión de los inhibidores dependientes de la ciclina quinasa (p27, p57), lo que provoca la expresión de ciclina A y del marcador proliferativo Ki-67.^{33,34} Se observa que los podocitos reingresan en el ciclo celular de proliferación, el cual irrumpe en su citoarquitectura. Este fenómeno de pérdida de su diferenciación también se refleja en estudios inmunohistoquímicos ya que los podocitos pierden sus marcadores de maduración, como la proteína del tumor de Wilms-1 (WT1), el antígeno de la leucemia linfoblástica aguda común (CALLA), el receptor C3b, podocalixina, vimentina y sinaptopodina.^{33,35-39} Además, los podocitos pueden adquirir el inmunofenotipo macrófagico, agruparse, desarmarse y liberarse dentro del espacio urinario.³⁵ Es importante destacar que este tipo de lesión característica de los podocitos se observa tanto en pacientes HIV+ como en aquellos sin esta infección con GC, lo que avala la evidencia clínico-patológica de su similitud. Por otro lado, la naturaleza proliferativa de la lesión de los podocitos en la GC es cualitativamente diferente de los mecanismos de lesión de los podocitos establecidos en la enfermedad por cambios mínimos y otras formas de GSFS idiopática (a excepción del tipo celular de GSFS).^{40,41}

El papel de la proliferación aberrante de los podocitos está sustentado por datos experimentales de que el inhibidor dependiente de la ciclina quinasa CYC202 (R-roscovitina), mejoró la nefropatía existente en modelos de ratones transgénicos HIV-1 con GC.⁴² Sin embargo, las mejoras en la GC en este ensayo no se correlacionaron con los descensos en la expresión transgénica en riñones HIV-1, lo que indicó que la supresión de la transcripción del HIV-1 no es un requisito previo para la actividad antiproliferativa del CYC202. En forma similar a la sustancia previamente descrita en la circulación de pacientes con GSFS clásica, en el suero de los pacientes con GC se observó un aumento de la permeabilidad a las proteínas en los glomérulos.^{43,44}

El papel de la proliferación aberrante de los podocitos está sustentado por datos experimentales de que el inhibidor dependiente de la ciclina quinasa CYC202 (R-roscovitina), mejoró la nefropatía existente en modelos de ratones transgénicos HIV-1 con GC.⁴² Sin embargo, las mejoras en la GC en este ensayo no se correlacionaron con los descensos en la expresión transgénica en riñones HIV-1, lo que indicó que la supresión de la transcripción del HIV-1 no es un requisito previo para la actividad antiproliferativa del CYC202.

En forma similar a la sustancia previamente descrita en la circulación de pacientes con GSFS clásica, en el suero de los pacientes con GC se observó un aumento de la permeabilidad a las proteínas en los glomérulos.^{43,44}

Etiología

Parece claro que la GC en pacientes con HIV es causada por un efecto directo de la infección de las células renales por el HIV-1. En 1989, Cohen y col. detectaron ADN HIV-1 por hibridación *in situ* en un túbulo de un único paciente HIV.⁴⁵ El hallazgo fue finalmente confirmado por otros estudios: se demostró recientemente que las células glomerulares renales y epiteliales tubulares contienen ARNm del HIV-1 y ADN así como ADN viral circularizado, lo cual sugiere replicación activa en el tejido renal de los pacientes con NAHIV y un papel potencial del riñón como reservorio de la infección por HIV.^{46,47} Marras y col. aportaron más datos sobre la replicación localizada de HIV-1 en el riñón y la existencia de un reservorio viral renal a través de la demostración de la evolución viral específica del tejido en las secuencias HIV-1 derivadas del riñón.⁴⁸ Los datos experimentales en ratones transgénicos muestran el papel directo de la expresión del HIV-1 en el riñón y el desarrollo de lesiones semejantes a NAHIV.^{49,50}

El papel de la predisposición genética está sugerido por el hecho que la NAHIV se desarrolla casi exclusivamente en pacientes de raza negra con HIV. Recientemente se observó asociación familiar con la ERET debida a la presentación de la NAHIV en las familias de casi un 25% de los pacientes negros que habían iniciado terapia de reemplazo renal para NAHIV.⁵¹ Esta asociación familiar de la ERET pareció ser independiente de la infección por HIV.

El surgimiento de GC en pacientes sin HIV sugirió la posibilidad de que otros agentes sean responsables de la enfermedad renal, tanto en pacientes HIV como en aquellos sin HIV.

Otros virus, además del HIV-1, se asociaron con GC. Publicaciones recientes muestran el potencial papel del parvovirus B19 en la patogenia de la GC idiopática y la GSFS.^{52,53} Los datos están basados en una significativa prevalencia del ADN viral en las biopsias renales de pacientes con GC, lo cual sugiere una asociación específica entre la infección y la GC. La infección por parvovirus B19 también se detectó como causa posible de GC en el riñón trasplantado.⁵⁴ En una publicación se encontró una prevalencia relativamente alta de ADN viral simiano 40 (VS40) en el tejido de la biopsia renal de los pacientes con GC y GSFS. Se informaron dos pacientes que desarrollaron GC en el contexto de una infección activa por citomegalovirus.^{55,56} En nuestro estudio retrospectivo se diagnosticó un paciente con infección por HTLV-1 y unos pocos se hallaban infectados por el virus de hepatitis C antes de comenzar con su GC.¹³

Se publicaron casos aislados de GC asociados a leishmaniasis visceral,

filariasis loa loa (loiasis) y tuberculosis pulmonar.⁵⁷⁻⁵⁹

La GC puede también presentarse en el contexto de trastornos autoinmunes. Con mayor frecuencia se observa la asociación con el síndrome similar al lupus eritematoso sistémico (LES). Esto fue observado en varios pacientes en estudios retrospectivos.^{12,13} En una familia mexicana con cuatro hermanos que habían desarrollado GC, dos de ellos también presentaron este trastorno.⁶⁰ Se informaron recientemente dos casos de GC en pacientes con enfermedad de Still de inicio en la adultez.^{61,62} Uno de los pacientes también presentó características del síndrome similar al LES.⁶¹ En nuestro estudio también hallamos pacientes aislados con enfermedad mixta del tejido conectivo y arteritis cerebral granulomatosa.¹³

Hasta el momento tenemos conocimientos de tres pacientes con mieloma múltiple que desarrollaron GC sin depósitos de paraproteínas en el riñón.^{13,63,64} Dos de estos pacientes desarrollaron ERET a pesar de la quimioterapia para su enfermedad hematológica.^{13,63} En un paciente se produjo la remisión luego de quimioterapia exitosa.⁶⁴ En nuestra serie, a un paciente con GC se le diagnosticó leucemia aguda monoblástica.¹³

La terapia con pamidronato se asoció con GC. Markowitz y col. informaron seis pacientes con mieloma múltiple y un paciente con carcinoma de mama metastásico que desarrollaron GC bajo tratamiento con altas dosis de pamidronato.⁶⁵ Un paciente presentó GC en un tratamiento a largo plazo con dosis estándar de

pamidronato para el mieloma múltiple.⁶⁶ Se sospecha que el tratamiento con pamidronato induce no sólo GC sino también GSF5 y enfermedad por cambios mínimos en pacientes con mieloma múltiple.⁶⁷

Se informó que dos pacientes desarrollaron GC en el contexto de tratamiento con interferón por infecciones por los virus de hepatitis C y B, retrospectivamente.^{68,69}

En resumen, hoy la GC puede interpretarse mejor como un patrón de lesión renal que está fuertemente asociado con la infección por HIV-1 y que con mayor probabilidad está producido por la infección viral del riñón. En la población de pacientes sin HIV, la GC aún no tiene un origen definido; sin embargo, están surgiendo posibles asociaciones etiológicas con infecciones virales, trastornos autoinmunes y linfoproliferativos, así como con agentes terapéuticos.

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

Los autores no manifiestan conflictos de intereses.



Más información en www.siicsalud.com

Artículos originales

Los vegetales que se consumen crudos deben ser estrictamente controlados

Instituto de Medicina Regional, Resistencia, Argentina



Artículo breve escrito por el autor para la edición en papel. El artículo amplio se publica en SIIC En Internet: www.siicsalud.com/dato/dat043/05504016a.htm



Luis A. Merino, Columnista Experto de SIIC
Docente-Investigador, Departamento de Bacteriología, Instituto de Medicina Regional, Resistencia, Argentina

Página del autor: www.siicsalud.com/dato/dat043/05504016a.htm

Abstract

Foodborne illness is still today a health problem worldwide, not only in developing countries but also in developed ones. Diverse environmental, human, commercial and cultural factors have changed the scenes in which these diseases appear and the foods involved. These changes have become a new challenges for public health. Gastrointestinal illness outbreaks are more frequently linked to fresh vegetable consumption like lettuce, and alfalfa and soybean sprouts. In spite of the existence of recommendations for food production with microbiological quality, biological contamination is still high in the sale points of diverse countries of the world. There are as much bacteria as virus and parasites among the pathogens related to vegetables that are consumed raw. The microbial removal by conventional washing methods is never complete. This is the reason why contamination controls must be done from the farming site to the consumers table.

La conexión entre el medio ambiente externo y la salud humana está plenamente reconocida por instituciones como la Organización Mundial de la Salud, que han reconocido que alrededor de la cuarta parte de las enfermedades mundiales pueden atribuirse a factores ambientales.^{1,2} Entre los factores ambientales que influyen directamente sobre la salud del hombre incluimos el agua, el aire, los alimentos, la vivienda y la seguridad de los

Recepción del artículo: 27/12/2004 - Aprobación: 9/5/2005

Enviar correspondencia a: Luis A. Merino, Av. Maipú 1550 2do A - 3400 Corrientes, Argentina.

Resumen

Las enfermedades transmitidas por alimentos constituyen aún hoy un problema de salud a nivel mundial, no sólo en los países en vías de desarrollo sino también en aquellos desarrollados. Diversos factores ambientales, humanos, comerciales y culturales han influido para que cambien los escenarios en que estas enfermedades se manifestaban así como los alimentos involucrados en ellas, constituyéndose en nuevos desafíos para la salud pública. Cada vez son más frecuentes los brotes de enfermedad gastrointestinal relacionados con la ingesta de vegetales frescos como lechuga, brotes de alfalfa y de soja. A pesar de la existencia de recomendaciones para la producción de alimentos con la mayor calidad microbiológica posible, la contaminación biológica sigue siendo elevada en los puestos de venta en diversos países del mundo. Entre los patógenos ligados a vegetales que se consumen crudos se encuentran tanto bacterias como virus y parásitos y su remoción por métodos convencionales de lavado nunca es total, por lo que los controles de la contaminación deben realizarse en todos los puntos desde el sitio de cultivo hasta la mesa del consumidor.

lugares donde habita o desarrolla sus actividades.³

Los factores ambientales, sociales y económicos que desempeñan un papel importante en la epidemiología de los problemas emergentes causados por alimentos incluyen: cambios relacionados con los agentes patógenos, cambios en la comunidad, cambios en la calidad de la atención en salud, cambios demográficos relacionados con viajes y migraciones, cambios en la producción, distribución y comercialización de los alimentos y alteraciones directas del medio ambiente como construcción de represas, deforestación y contaminación.⁴

Entre los contaminantes ambientales que pueden alcanzar los

alimentos se encuentran los agentes químicos y los agentes biológicos; la experiencia demuestra que es 100 000 veces más probable que una persona enferme como consecuencia de la presencia de un microorganismo en el alimento que a causa de residuos de pesticidas.⁵

El objetivo del presente trabajo es revisar los conocimientos actuales sobre el papel que cumplen los vegetales que se consumen crudos en la transmisión de microorganismos patógenos, así como las estrategias válidas para su prevención y control.

Puede definirse como enfermedad de origen alimentario o enfermedad transmitida por alimentos (ETA) cualquier enfermedad de naturaleza infecciosa o tóxica causada por el consumo de alimentos o agua.⁵

Los antiguos patógenos de transmisión alimentaria han dado lugar a nuevos patógenos emergentes, entre ellos se encuentran cepas de *Salmonella* no Typhi y otros cuya incidencia ha ido aumentando en los últimos 20 años, algunos de los cuales son *Campylobacter jejuni*, *Campylobacter fetus* ssp., *Cyclospora cayetanensis*, *Cryptosporidium parvum*, *E. coli* O157:H7 y otras *E. coli* relacionadas, *Listeria monocytogenes*, virus Norwalk, *Salmonella enterica* serotipo enteritidis, *Salmonella enterica* serotipo Typhimurium DT104, *Vibrio cholerae* O1, *Vibrio vulnificus*, *Vibrio parahaemolyticus* y *Yersinia enterocolitica*.⁵ Actualmente, alimentos antes considerados seguros se han agregado a la lista de alimentos peligrosos, como es el caso de las frutas y verduras que se consumen crudos, así como sus derivados (jugos, ensaladas, etc.), a la vez que el escenario tradicional de las ETA ha cambiado por uno nuevo, que es el resultado de bajos niveles de contaminación en productos ampliamente distribuidos, y en la mayoría de las oportunidades, el incremento en los casos puede llegar a ser inaparente y sólo podría detectarse la presencia de un brote por la fortuita acumulación de casos en una localidad.⁵

A pesar de que en Argentina las ETA son causa frecuente de morbilidad, aún no existe un verdadero programa de vigilancia activa con alcance en todo el territorio nacional; la información epidemiológica disponible mediante el Sistema Regional de Vigilancia Epidemiológica de Enfermedades Transmitidas por Alimentos (SIRVE-ETA) coordinado por el Instituto Panamericano de Prevención de Alimentos y Zoonosis (INPPAZ) es un muestreo del verdadero problema y sólo refleja ciertos sucesos ocurridos en las provincias más populosas del país, sin considerar los cientos de brotes que se producen en localidades pequeñas y alejadas de las grandes urbes.⁶

Entre 1995 y 1997 fueron informados 2 236 brotes de ETA por los 19 países participantes del SIRVE-ETA.⁷ Estos representaron 68 868 casos y 173 muertes, siendo la mayoría de ellos de origen bacteriano. En 1997 se notificaron 845 brotes, sólo se identificó el agente etiológico en 58.5% de los casos. Durante ese año, 33 brotes con 355 enfermos correspondieron a nuestro país. En 1998 se notificaron 605 brotes con 18 221 personas afectadas; 228 brotes fueron de origen bacteriano y 8 se relacionaron con el consumo de verduras frescas, afectando a 130 pacientes, de los cuales uno falleció.⁸ En total, entre 1995 y 1998 se notificaron en nuestro país 2 764 428 casos aislados de ETA y 40 brotes que afectaron a 567 personas. En el período referido, el origen de los brotes se dio con mayor frecuencia en las viviendas de los afectados. En 1999, mediante la aplicación de la Red de Vigilancia Activa del Programa de Enfermedades Infecciosas Emergentes de Origen Alimentario (*FoodNet*) de los Centros para el Control de Enfermedades (CDC) de los EE.UU., se confirmaron 10 697 casos de ETA en ese país,⁹ y aunque las verduras no figuran como los principales alimentos involucrados en la transmisión de gérmenes patógenos, son numerosos los brotes de ETA en los cuales éstas se han visto implicadas.¹⁰

Los vegetales de hoja que se consumen crudos como la lechuga están estrechamente ligados con la transmisión de ETA debido a que se ingieren sin tratamientos de maceración, salado, ni ningún otro, como ocurre con otros alimentos; además no pueden ser vigorosamente lavados antes del consumo, o pelados como otros vegetales, lo que permitiría reducir significativamente la carga bacteriana. El Instituto Nacional de Tecnología Agropecuaria (INTA) de Argentina lanzó recientemente un Manual sobre Buenas Prácticas Agrícolas para la producción primaria de frutas y hortalizas y para establecimientos de empaque con el objeto de reducir el potencial de riesgos físicos, químicos y microbiológicos en la producción, cosecha, acondicionamiento a

campo, empaque, transporte y almacenamiento.¹¹ Aunque el estudio microbiológico no pueda proveer certeza absoluta acerca de la seguridad de lotes específicos de alimentos, un análisis de este tipo es importante para evaluar la efectividad de los programas de control, ya que permite tener una visión general de la higiene en todos los pasos del proceso, desde el cultivo, la cosecha, el transporte y hasta el procesamiento de los vegetales.¹²

En los países que frecuentemente importan alimentos se le asigna gran importancia a este tema, ya que no pueden controlar los procesos que van desde el cultivo hasta la comercialización. En el Reino Unido se estudiaron 151 muestras de lechuga importada, sin encontrar indicios de contaminación fecal en ninguna de ellas, lo que estaría indicando buenas prácticas de higiene, cosecha y producción en el país de origen.¹³ En la ciudad de Corrientes (Argentina) se hallaron elevados niveles de coliformes en todos los puestos de venta estudiados, existiendo diferencias significativas entre la contaminación del producto puesto en supermercados y la del ofrecido en verdulerías y por vendedores ambulantes;¹⁴ esto podría deberse a que en los supermercados las verduras se someten a un lavado previo antes de exponerlas y se las mantiene refrigeradas y alejadas de la contaminación ambiental. Estudios realizados en la India y en Río de Janeiro (Brasil) arrojan resultados similares.^{15,16} Esto señala la pobre calidad higiénica de la conservación de los vegetales comercializados en esos lugares.

En un estudio llevado a cabo en Costa Rica se encontró que el 50% de las hojas de lechuga evaluadas poseían calidad sanitaria inaceptable, y que eran más altos, aunque no significativamente, los niveles en la época seca que durante la estación húmeda, lo que parece indicar que el agua de riego no es la variable que influye en dicha contaminación.¹⁷ La contaminación de las verduras no sólo ha sido detectada en los puestos de venta, sino que también aparecen muy contaminadas aquellas verduras listas para ser consumidas que se ofrecen en restaurantes y comedores comunitarios, según trabajos realizados en la ciudad de Buenos Aires (Argentina) y en diferentes ciudades de España.^{18,19}

La contaminación con parásitos también fue estudiada por diferentes investigadores, que encontraron quistes de *Giardia* y oocistos de *Cryptosporidium* y *Cyclospora cayetanensis*.^{20,21}

Se demostró que los Enterovirus, como los Poliovirus, son capaces de persistir en las frutas y vegetales frescos por varios días bajo condiciones usadas comúnmente para mantenerlas en el hogar; por ello, si la contaminación se produce antes de la compra, siempre existiría el riesgo de infección a partir del consumo del alimento.²² Las verduras obtenidas de cultivos orgánicos parecieran ser más seguras desde el punto de vista microbiológico que las producidas mediante técnicas convencionales, según estudios realizados en Japón y en Inglaterra.^{23,24} Si bien estos resultados no fueron comparados con iguales vegetales cultivados por otros métodos, esta información debería ser usada para desarrollar futuros estudios en esta área. Los vegetales que se relacionan en mayor medida con brotes de toxoinfección alimentaria son la lechuga y los brotes de soja y de alfalfa, mientras que entre las bacterias que con mayor frecuencia aparecen como responsables de brotes asociados al consumo de estos vegetales figuran *Salmonella*, *Shigella sonnei* y *Escherichia coli* O157:H7.²⁵⁻²⁹

Cada eslabón en la cadena de producción, preparación y entrega de alimentos puede constituir un riesgo para la salud. Mientras que las tecnologías diseñadas para garantizar la seguridad en la provisión de alimentos son cada vez más promisorias, los cambios en el procesamiento de los alimentos, en la producción y en las personas continuarán facilitando la emergencia de patógenos alimentarios en el próximo siglo.³⁰ La vigilancia en estas patologías proveerá las bases para detectar enfermedades e identificar puntos en los cuales nuevas estrategias sean necesarias para proteger la provisión de alimentos.³¹

Una vez contaminada la verdura, no resulta simple disminuir la carga bacteriana a los niveles deseados para que resulte apta para el consumo. Esto se relaciona tanto con características propias del vegetal como con las de la bacteria contaminante;³² es por ello que la prevención de las enfermedades transmitidas por alimentos es un proceso multifactorial, sin una solución simple y universal, debido a que no existe vacuna disponible para la mayoría de los patógenos alimentarios, y a que la educación del consumidor acerca de principios básicos de seguridad alimentaria

es insuficiente por si mesma. La estrategia general de prevención es entender suficientemente bien los mecanismos mediante los cuales la contaminación de los vegetales y la transmisión de la enfermedad pueden producirse, con el objeto de interrumpirlos.⁵

El papel de los vegetales que se consumen crudos en la transmisión de agentes patógenos ha quedado bien demostrado, habiéndose encontrado causa de casos aislados y de brotes. Debido a las características particulares que presentan estos alimentos en cuanto a su forma de distribución y consumo, es extremadamente importante establecer conductas preventivas,

no sólo a nivel de los productores y distribuidores, sino también a nivel de los consumidores.

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

El autor no manifiesta conflictos de intereses.



Más información en www.siicsalud.com

Atualização sobre o uso de medicamentos durante amamentação

Faculdade de Medicina, Belo Horizonte, Brasil



Artículo breve escrito por el autor para la edición en papel. El artículo amplio se publica en SIIC En Internet: www.siicsalud.com/des/des037/04423003a.htm



Joel Alves Lamounier, Columnista Experto de SIIC
Vice-Diretor da Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina, Belo Horizonte, Brasil

Página del autor: www.siicsalud.com/des/des037/04423003a.htm

Abstract

The use of drugs during lactation is an important issue, since mothers, at times and for various reasons, will need to be under medication. In spite of the scientific data on maternal breast feeding regarding important advantages and benefits, the use of drug consumption can lead to early weaning. Therefore, it is necessary to inform mothers effectively about drug risks during breastfeeding to avoid early weaning. The objective of this study is to review existing literature and to contribute towards recent findings regarding maternal breastfeeding and drugs.

Resumen

O uso de drogas durante a amamentação é um tema de grande importância prática, visto a freqüente necessidade do uso de medicamentos durante algum momento da lactação. Apesar de todas as vantagens proporcionadas pelo aleitamento materno, as estatísticas revelam que dentre os fatores responsáveis pelo abandono precoce da amamentação, destacam-se os problemas relacionados aos riscos de exposição dos lactentes a medicações utilizadas pela mãe. Portanto, surge a necessidade da divulgação de informações atualizadas sobre o uso de drogas e amamentação, com o intuito de racionalizar o uso de medicamentos durante a lactação e principalmente de evitar o desmame precoce. Este estudo tem como objetivo realizar uma revisão de publicações mais relevantes abordando o tema uso de medicamentos durante a lactação.

Introdução

O aleitamento materno é o mais apropriado para o lactente devido suas vantagens nutricionais, imunológicas e psicoafetivas. Porém, apesar de todas estas vantagens, alguns estudos revelam que os índices de amamentação estão muito aquém daqueles preconizados pela Organização Mundial de Saúde (OMS): aleitamento materno exclusivo até 6 meses e complementado até pelo menos 2 anos de vida. O uso de forma correta de medicamentos (drogas) durante a amamentação torna-se de grande importância prática pelos riscos de desmame.¹

Embora as vantagens proporcionadas pelo aleitamento materno sejam bem conhecidas, uma razão comum para a suspensão do aleitamento materno é pelo uso de medicações pela lactante, muitas vezes com orientação médica para o desmame.²⁻⁴ Em 1999, Ito et al. demonstraram que mulheres em tratamento farmacológico de doenças crônicas –epilepsia, hipertireoidismo, doenças inflamatórias intestinais– tendem a iniciar a amamentação menos freqüentemente que as mulheres da população geral e, se iniciam, promovem o desmame mais precocemente.⁵

Em 2000, Lamounier et al. estudaram o uso de medicamentos em 2 173 puérperas no pós-parto imediato em cinco hospitais de Belo Horizonte. Em 2 090 mães (96.2%) foram prescritos medicamentos, sendo 98.3% de drogas compatíveis com a amamentação, 16.2% de drogas sem informações seguras e apenas 0.14% de drogas contra-indicadas.⁶ Em novo estudo rea-

lizado em 2003, com 115 puérperas, todas receberam medicamentos no pós-parto imediato. Foram prescritos 502 medicamentos, sendo 459 (91.43%) drogas sem contra-indicação à amamentação natural e 43 (8.56%) drogas com efeitos desconhecidos no lactente. Não foram prescritas drogas citotóxicas que podem interferir no metabolismo celular do lactente, drogas de abuso com efeitos adversos descritos no lactente ou compostos radioativos que requerem a suspensão temporária da amamentação.⁷

Informações e referências na literatura sobre drogas e leite materno estão disponíveis, porém, muito profissionais de saúde, em especial médicos, talvez por desinformação ou até por desinteresse, preferem interromper a amamentação, ao invés de esforçarem para compatibilizá-la com a terapêutica materna.^{4,6,8} Soma-se a isto a incoerência praticada pelos laboratórios que colocam na maioria da bulas que medicamentos sabidamente seguros são contra-indicados durante a amamentação. A partir disso, surge a necessidade da divulgação de informações atualizadas sobre o uso de drogas na lactação.

Metodologia

Este artigo foi baseado na última revisão da Academia Americana de Pediatria de 2001. Foram utilizados artigos obtidos através de revisão bibliográfica realizada no Medline nos últimos 5 anos usando as palavras chaves: breastfeeding, drugs, human milk e medications. Foram encontrados 11 artigos de relevância, porém outras referências recentes, encontradas em artigos e livros, foram incluídas a fim de fornecer subsídios para realização desta revisão.

Discussão

No intuito de orientar os médicos sobre o uso de medicamentos na lactação, a Academia Americana de Pediatria (AAP) tem publicado consensos sobre a transferência de drogas para o leite humano, sendo a primeira publicada em 1983, com revisões em 1989, 1994 e 2001.

Recepción: 5/1/2004 - Aprobación: 10/11/2004

Participaron en la investigación: Roberto Gomes Chaves, Professor Auxiliar Farmacologia da Faculdade de Fisioterapia/Universidade de Itaúna/MG; Adolfo Paulo Bicalho Lana, Mestre em Pediatria, Especialista em Aleitamento Materno –IBLCE-EE.UU.

Enviar correspondência a: Prof. Joel Alves Lamounier. Faculdade de Medicina da UFMG. Departamento de Pediatria. Av. Alfredo Balena 190. CEP 30310-190 – Belo Horizonte, MG. Brasil.

Na última revisão de 2001,² a AAP elaborou nova classificação de drogas (www.aap.org/policy/0063.html) conforme descrito abaixo:

- Drogas citotóxicas que podem interferir no metabolismo celular do lactente
- Drogas de abuso com efeitos adversos descritos no lactente
- Compostos radioativos que requerem a suspensão temporária da amamentação
- Drogas com efeitos desconhecidos, mas que devem ser considerados
- Drogas com efeitos significativos em alguns lactentes e que devem ser usadas com cuidado
- Drogas compatíveis com a amamentação

As tabelas 1 a 6 especificam as drogas conforme a classificação acima. A não inclusão de alguns fármacos nestas tabelas, não significa que eles não sejam encontrados no leite materno ou que não possam produzir efeitos no lactente, apenas indica que não foram encontradas referências dos mesmos na literatura.

Nesta última revisão pôde-se constatar uma tendência em reduzir o número de drogas incompatíveis com a amamentação. Permite-se o uso cuidadoso de drogas antes contra-indicadas como bromocriptina, ergotamina, lítio e fenindiona. Contudo, drogas antes consideradas compatíveis como os beta-bloqueadores acebutolol e atenolol são descritos como de uso cuidadoso devido aos relatos de efeitos indesejáveis no lactente como bradicardia, hipotensão e taquipnéia.^{2,9} Os únicos grupos de drogas que realmente contra-indicam a amamentação são as drogas citotóxicas (ciclofosfamida, ciclosporina, doxorubicina e metotrexate) e drogas de abuso (anfetaminas, cocaína, heroína, maconha e fenciclidina). É realizada ainda uma atualização de três importantes tópicos: nicotina, drogas psicotrópicas e implantes de silicone.

A nicotina que na penúltima revisão¹⁰ era classificada como “Drogas de abuso cujos efeitos adversos no lactente tem sido relatados”, na última revisão é classificada como pertencente ao grupo de “Drogas compatíveis com a amamentação”. Tal reclassificação se deve ao relato de estudos que demonstraram que filhos de mulheres tabagistas que eram amamentados apresentavam menor risco de doenças respiratórias que aqueles filhos de tabagistas que

não eram amamentados. Conclui-se que amamentação e tabagismo materno é menos prejudicial à criança que uso de leite não humano e tabagismo. Reforça-se, contudo, a necessidade dos profissionais de saúde alertarem as mães do risco que a nicotina possui em reduzir a produção de leite e o ganho de peso do lactente. Gravidez e amamentação são ocasiões ideais para os médicos aconselharem a parada ao uso do tabaco.

Drogas psicotrópicas –ansiolíticos, antidepressivos e neurolépticos– são classificadas como “Drogas cujos efeitos nos lactentes são desconhecidos, mas devem ser considerados”. Apesar destas drogas aparecerem em baixas concentrações (razão leite-plasma entre 0.5 e 1.0) no leite após ingestão materna, suas meias-vidas ou de seus metabólitos são longas. Tais drogas afetam as funções dos neurotransmissores em um sistema nervoso em desenvolvimento, não sendo possível prever efeitos neurológicos em longo prazo. Recomenda-se a mensuração plasmática destas drogas, principalmente em recém-nascidos nos primeiros meses de vida devido a imaturidade hepática e renal.

Aproximadamente 1 milhão de mulheres nos USA receberam implantes de silicone. Tal número significativo suscitou vários trabalhos relacionando os implantes e a amamentação. Apenas um estudo relatou disfunção esofagiana em 11 crianças amamentadas cujas mães receberam implantes. Outros estudos não confirmam estes achados. O Comitê de Drogas da Academia Americana de Pediatria classifica o implante de silicone como compatível com a amamentação.

Del Ciampo e cols,¹¹ em recente revisão bibliográfica sobre o uso de medicamentos na lactação, consideraram bromocriptina e ergotamina como contra-indicadas. Proscvem ainda as quinolonas devido risco de intoxicações e comprometimento articular.

Revisando o uso de anticonvulsivantes na lactação, Hagg e Spigset¹² consideraram carbamazepina, ácido valpróico e fenitoína como compatíveis com a amamentação. Ressaltaram a necessidade de monitorização clínica dos lactentes em uso de etosuximida, fenobarbital e primidona devido a relatos de sedação e excitabilidade no primeiro e sedação e vômitos nos dois últimos. Sobre o possível uso dos novos anticonvulsivantes (felbamato, gabapentina, lamotrigina e vigabatrina) há necessidade de monitorização dos lactentes, devido a falta de dados na literatura sobre estas drogas.

Winans,¹³ em sua revisão sobre antipsicóticos e aleitamento materno, concluiu que definitivamente há ausência de dados acerca da segurança de se expor lactentes aos antipsicóticos. Acredita-se que o risco de agranulocitose e convulsões devido ao uso de clozapina superam os benefícios do aleitamento materno. Proscve o uso de

Tabela 1. Drogas citotóxicas que podem interferir no metabolismo celular do lactente. (Contra-indicadas durante o aleitamento materno).

Ciclofosfamida
Ciclosporina
Doxorubicina
Metotrexate

Tabela 2. Drogas de abuso com relatos de efeitos adversos no lactente (Contra-indicadas durante o aleitamento materno).

Anfetamina
Cocaína
Heroína
Marijuana
Fenciclidina

Tabela 3. Compostos radioativos que requerem suspensão temporária da amamentação.

Cobre 64 (Cu 64)	Iodo 125 (I 125)
Gálio 67 (Ga 67)	Iodo 131 (I 131)
Índio 111 (In 111)	Tecnécio 99 (Tc 99)
Iodo 123 (I 123)	Sódio radioativo

Tabela 4. Drogas com efeitos desconhecidos no lactentes mas que requerem cuidados.

Ansiolíticos	Antidepressivos	Antipsicóticos	Outros
Alprazolam	Amitriptilina	Clorpromazina	Amiodarona
Diazepam	Amoxapine	Clorprotixeno	Cloranfenicol
Lorazepam	Bupropiona	Clozapina	Clofazimina
Midazolam	Clomipramina	Haloperidol	Lamotrigina
Perfenazina	Desipramina	Mesoridazina	Metoclopramida
Prazepam	Dotiepinina	Trifluoperazina	Metronidazol
Quazepam	Doxepin		Tinidazol
Temazepam	Fluoxetina		
	Fluoxamina		
	Imipramina		
	Nortriplina		
	Paroxetina		
	Sertralina		
	Trazodone		

Tabela 5. Drogas que têm sido associadas com efeitos significativos em alguns lactentes e devem ser usadas com cuidado pelas nutrices.

Acebutolol	Aspirina	Fenindiona
Ácido 5-aminosalicílico	Clemastina	Fenobarbital
Atenolol	Ergotamina	Primidona
Bromocriptina	Lítio	Sulfasalazina

Tabela 6. Drogas usualmente compatíveis com amamentação.

Acetaminofeno	Clortalidona	Iodine (Povidine)	Procainamida
Acetazolamida	Cicloserina	Ioexol	Progesterona
Acitretin	Cimetidina	Isoniazida	Propoxifeno
Ácido flufenâmico	Ciprofloxacina	Ivermectina	Propranolol
Ácido iopanóico	Codeína	Kanamicina	Propiltiouracil
Ácido mefenâmico	Colchicina	Labetalol	Pseudoefedrina
Ácido nalidixico	Contraceptivos com estrógeno/progesterona	Levonorgestrel	Quinidina
Acidovir	Dantron	Levotiroxina	Quinina
Álcool	Dapsone	Lidocaína	Riboflavina
Aloprinolol	Dexbromfeniramina	Loperamida	Rifampicina
Amoxicilina	Diatrizoate	Loratadina	Sais de ouro
Antimônio	Dicumarol	Medroxiprogesterona	Secobarbital
Apazone	Difilina	Meperidina	Senna
Atropina	Digoxina	Metadona	Sotalol
Aztreonam	Diltiazem	Metimazol	Sulbactam
Baclofeno	Dipirona	Metildopa	Sulfametoxazol/ Trimetoprim
Barbitúricos	Disopiramida	Metiprilon	Sulfapiridina
Bendroflumetiazide	Domperidona	Metoprolol	Sulfisoxazol
Bromide	Enalapril	Metoexital	Sulfato
Butorfanol	Espironolactona	Metrizamida	magnésio

clorpromazina debido a su elevada vida media y riesgo de hipotermia e efectos sobre el sistema nervoso central y hematopoiético. En relación a los demás antipsicóticos, raros son las referencias de efectos adversos en la literatura. La misma autora revisó el uso de antidepresivos durante la lactación.¹⁴ encontrando relatos de efectos adversos en lactantes que utilizaron nefazodona (sonolencia, letargia, hipotermia y succión débil) e fluoxetina (cólicas, choro excesivo, vómitos, insomnio y heces amolecidas).

Algunos aspectos prácticos para la toma de decisiones, modificados de las normas básicas de la AAP para la prescripción de drogas a las madres durante la lactación son los siguientes:

- Evaluar la necesidad de la terapia medicamentosa. En este caso, una consulta entre el pediatra y el obstetra o clínico es muy útil. La droga prescrita debe tener un beneficio reconocido para la condición que está siendo indicada.
- Preferir una droga ya estudiada y sabidamente segura para la crianza, que sea poco excretada en el leche humano. Por ejemplo, prescribir acetaminofen en vez de aspirina, penicilinas en vez de cloranfenicol.
- Preferir drogas que ya son liberadas para el uso en recién-nacidos y lactentes.
- Preferir la terapia tópica o local, a la oral y parenteral, cuando sea posible y indicado.
- Programar el horario de administración de la droga a la madre, evitando que el pico de medicamento en el sangre y en el leche materno coincida con el horario de amamentación. En general la exposición de la lactante a la droga puede ser disminuida, prescribiendo-a para la madre inmediatamente antes, o luego después de la amamentación.
- Considerar la posibilidad de dosar la droga en la corriente sanguínea del lactante cuando haya riesgo para la crianza, como en los tratamientos maternos prolongados, a ejemplo del uso de anticonvulsivos.
- Orientar a la madre para observar a la crianza con relación a los posibles efectos colaterales, tales como alteración del patrón alimentario, hábitos de sueño, agitación, tono muscular, trastornos gastrointestinales.
- Evitar drogas de acción prolongada por la mayor dificultad de ser excretadas por el lactante.
- Orientar a la madre para retirar el su leche con antelación y, almacenar en el congelador para alimentar al bebé en el caso de interrupción temporal de la amamentación y sugerir ordenes periódicas para mantener la lactación. Para que mejor se conozca el efecto de los fármacos

sobre el lactante durante la amamentación, una contribución importante sería el relato de la práctica clínica diaria por los médicos, de efectos adversos en lactantes después del uso de determinados medicamentos por las madres. Así, tales relatos pueden ser comunicados al FDA (Food and Drug Administration) a través del sitio: <http://www.fda.gov/medwatch/index.html>, incluyendo los nombres genéricos y comerciales, la dosis materna y el modo de administración, la concentración de la droga en el leche y en el sangre del lactante en relación al tiempo de ingestión, el método usado para la identificación por el laboratorio, la edad del lactante y los efectos adversos.

Conclusión

El principio fundamental de la prescripción de medicamentos para las madres lactantes se basa sobre todo en el riesgo versus beneficio. Las ventajas y la importancia del amamentamiento materno son bien conocidas. Así, el amamentamiento al pecho solamente deberá ser interrumpido o desalentado, si existe evidencia sustancial de que la droga usada por la madre es nociva para el lactante, o cuando no existieren informaciones al respecto y, la droga no puede ser substituida por otra inocua. En general, las madres que amamentan deben evitar el uso de cualquier medicamento. No obstante, si es imperativo, debe ser la opción por una droga ya estudiada, que sea poco excretada en el leche materno, o que no tenga riesgo aparente para la salud de la crianza. Drogas de uso continuo por la madre son, potencialmente de mayor riesgo para el lactante por los niveles que podrían alcanzar en el leche materno. Drogas usadas por un período corto, por ejemplo, durante una enfermedad aguda, serían menos peligrosas. Evaluando cuidadosamente la real necesidad y elige la medicación, es posible admitir en la mayor parte de los casos es posible mantener el amamentamiento en las madres con tratamiento medicamentoso.

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

El autor no manifiesta conflictos de intereses.



Más información en www.siicsalud.com

Cambios de las hormonas tiroideas durante el embarazo

Maulana Azad Medical College & Lok Nayak Hospital, Nueva Delhi, India



Ashok Kumar, Columnista Experto de SIIC
Professor, Department of Obstetrics & Gynaecology. Maulana Azad Medical College & Lok Nayak Hospital, Nueva Delhi, India

Pág. del autor: www.siicsalud.com/dato/dat043/05614009a.htm

Abstract

Pregnancy is known to cause different effects on thyroid binding globulin, iodine balance and thyroid function. Transplacental uptake of iodide is enhanced and maternal renal clearance is increased during pregnancy. This leads to the increased dietary requirement of iodine, which is a major component of thyroid hormones. This relative iodine deficiency is compensated by increasing thyroid iodine uptake and synthesis of thyroid hormones. Therefore, reference laboratory values of normal thyroid function tests, which have been obtained from non-pregnant subjects of different age and sex, may not be same during pregnancy. Our pilot study defines the range of T_3 as 1.7-4.3 nmol/l in second trimester and 0.4-3.9 nmol/l in third trimester, T_4 as 92.2-252.8 nmol/l in second trimester and 108.2-219.0 nmol/l in third trimester, and TSH as 0.1-5.5 μ U/ml in second trimester and 0.5-7.6 μ U/ml in third trimester of pregnancy. The biochemical hypothyroidism in this group of pregnant women is well tolerated with no clinical features of hypothyroidism.

Resumen

Se sabe que el embarazo produce diferentes efectos sobre la globulina transportadora de hormonas tiroideas, el equilibrio del yodo y la función tiroidea. Durante el embarazo se produce un aumento en la captación transplacentaria de yoduro y en la depuración renal materna. Esto conduce a un aumento de los requerimientos dietarios de yodo, que constituye el componente principal de las hormonas tiroideas. Esta deficiencia relativa de yodo es compensada por el aumento de su captación tiroidea y por la síntesis de hormonas tiroideas. En consecuencia, los valores normales de referencia de las pruebas de función tiroidea obtenidas de pacientes no embarazadas de diferentes edades pueden ser distintos de los del embarazo. Nuestro estudio piloto define el intervalo de T_3 como 1.7-4.3 nmol/l en el segundo trimestre y 0.4-3.9 nmol/l en el tercer trimestre, el de T_4 como 92.2-252.8 nmol/l en el segundo trimestre y 108.2-219.0 nmol/l en el tercer trimestre, y el de TSH como 0.1-5.5 μ U/ml en el segundo trimestre y 0.5-7.6 μ U/ml en el tercer trimestre del embarazo. El hipotiroidismo bioquímico en este grupo de embarazadas es bien tolerado y no presenta características clínicas.



Artículo breve escrito por el autor para la edición en papel. El artículo amplio se publica en SIIC En Internet: www.siicsalud.com/dato/dat043/05614009i.htm

Las alteraciones de los parámetros bioquímicos de la función tiroidea durante el embarazo fueron identificadas hace 30 años; ya incluso en el Egipto antiguo se habían observado cambios en el volumen tiroideo de la población. Durante las dos últimas décadas el conocimiento de la fisiología tiroidea se ha profundizado y se han aclarado varios aspectos de las interacciones entre los procesos gestacionales y la regulación del sistema tiroideo, pero aún se desconocen los mecanismos precisos que regulan la tiroides materna. La enfermedad tiroidea autoinmune materna puede afectar al feto y al neonato; para el adecuado reconocimiento y tratamiento de los trastornos tiroideos, se requiere la comprensión de los cambios fisiopatológicos en el embarazo y de la relación materno-fetal.¹ El embarazo está asociado a cambios en la función tiroidea que pueden causar confusión con respecto a la aplicación de tratamientos, principalmente debido a que los valores de referencia de laboratorio se obtienen de pacientes de diferente edad y sexo.

El intervalo normal para una embarazada es marcadamente diferente en comparación con el de la no gestante y varía según los distintos laboratorios. En consecuencia, la decisión de prescribir un tratamiento antitiroideo a las mujeres embarazadas se deberá tomar teniendo en cuenta, además de la presentación clínica, el intervalo normal de las funciones tiroideas obtenidas de mujeres gestantes, en lugar del intervalo estándar para la población general.²

El yodo es el componente principal de las hormonas tiroideas y los requerimientos dietarios aumentan en el embarazo. En áreas donde las mujeres experimentan insuficiencia dietaria de yodo puede producirse un aumento difuso, notable, del tamaño de la glándula tiroidea en el embarazo. El bocio por deficiencia de yodo es endémico en la región de Delhi. Las pacientes con bocio endémico presentan baja excreción urinaria de yodo y ávida captación de este elemento.³

Una tiroides normal se enfrenta a un triple desafío durante la gestación.⁴ En primer lugar, se producen importantes modificaciones en la economía tiroidea debido a un marcado aumento en los niveles circulantes de la principal proteína transportadora (TBG) de tiroxina (T_4), como resultado de una disminución en la depuración hepática debida a un aumento de los residuos de ácido siálico de la TBG inducido por los estrógenos y un aumento de su síntesis estimulada por estas hormonas. La proteína transportadora de hormonas tiroideas, inducida por estrógenos, comienza a aumentar precozmente en el embarazo, continúa en forma lineal hasta las 20 semanas, alcanza un valor 2.5 veces mayor al inicial (entre 30-40 mg/l) y persiste en el mismo nivel hasta el parto.⁵ Como consecuencia, el aumento en los niveles de triyodotironina (T_3) y T_4 en el primer y en el segundo trimestres^{3,5-7} continúa hasta el tercer trimestre de gestación y luego disminuye hasta el término. Esto puede ser importante para el desarrollo normal del feto.⁸ Para mantener una relación T_4 /TBG estable de 37% a 40%, el aumento de la capacidad de unión del sistema conduce a un ajuste necesario de la reserva extratiroidea de T_4 . En el embarazo, los cambios en los niveles de TBG tienen lugar en un periodo de 3 meses, y puede calcularse que el ajuste tiroideo representa una oferta aumentada de T_4 por encima de los valores basales de 1% a 3% por día durante los primeros tres meses. Sin embargo, debido a la afinidad de unión 100 veces mayor de la TBG por la T_4 , en comparación con T_3 , los cambios en la T_4 seguirían más estrechamente las variaciones en la TBG y la relación T_3/T_4 molar permanecería esencialmente inalterada o disminuiría levemente durante el embarazo. El aumento de la TBG en la gestación disminuye la cantidad de hormonas tiroideas en la circulación. Las concentraciones séricas de T_4 libre son menores en un promedio de 10% a 15% en el parto, en comparación con las mujeres no embarazadas.⁵ Los cambios en los niveles de T_3 libre siguen un patrón paralelo. Las concentraciones séricas de T_3 y T_4 disminuyen drásticamente a medida que avanza el embarazo en áreas deficientes de yodo.⁴

En segundo lugar, varios factores estimulantes de la tiroides (principalmente gonadotropina coriónica humana) son producidos en exceso por la placenta. La gonadotropina coriónica humana (HCG) posee una subunidad alfa idéntica a la de TSH con escasa actividad tirotrófica. Las concentraciones séricas de TSH muestran una disminución sólo durante el primer trimestre de la gestación debido a una relación negativa con los niveles de HCG. Los niveles séricos maternos de TSH regresan a la normalidad en el segundo trimestre y luego aumentan en el tercero.⁹ Estos cambios son importantes en áreas de deficiencia endémica de yodo.^{10,11} Durante el embarazo existe un aumento en los requerimientos de T_3 y T_4 .^{1,6} El aumento en el índice de filtración glomerular (IFG) conduce a una mayor depuración de yodo durante la gestación.¹² Debido a la disponibilidad reducida de yodo, los niveles de TSH aumentan para satisfacer esa demanda. A

medida que el embarazo progresa, se observa que los valores séricos de TSH aumentan por encima del límite superior del intervalo correspondiente a las no gestantes.

En tercer lugar, la gestación se acompaña de una disminución en la disponibilidad de yoduro para la tiroides materna, debido al aumento de la depuración renal y a la pérdida hacia el complejo fetoplacentario durante la última etapa de la gestación, lo que produce un estado de deficiencia de yodo relativa. Existe un aumento compensatorio en la depuración tiroidea de yodo que se acompaña de un aumento absoluto de su ingreso a la glándula. Más aun, la desyodada placentaria tipo III inactiva las hormonas tiroideas.⁷

En suma, todos estos factores pueden ser responsables del aumento de la demanda o "esfuerzo" de la tiroides observado durante el embarazo. Como resultado, los mecanismos compensatorios homeostáticos aumentan la captación tiroidea de yodo y la síntesis de hormonas tiroideas. Esta alteración se asocia a un aumento en el tamaño de la glándula tiroidea en aproximadamente el 15% de las mujeres.^{4,5}

En nuestro estudio piloto¹³ realizado en Nueva Delhi, India, 124 primigestas jóvenes, sanas, aparentemente normales, sin trastornos metabólicos conocidos y con una prueba de intolerancia a los carbohidratos normal en la gestación, fueron evaluadas para hallar las variaciones en el patrón hormonal tiroideo. En el primer trimestre, los valores medios de T_3 encontrados fueron de 1.85 nmol/l, los que posteriormente aumentaron a una media de 2.47 nmol/l en el segundo trimestre, para luego disminuir en el tercer trimestre a 1.82 nmol/l. También se observó que los valores medios de T_4 aumentaron desde 164.50 nmol/l en el primer trimestre a 165.80 nmol/l en el segundo trimestre y luego disminuyeron en el tercero a 159.90 nmol/l. Se detectó un aumento progresivo de los niveles medios de TSH a través de los tres trimestres del embarazo desde 1.20 μ UI/ml en el primero, a 2.12 μ UI/ml en el segundo, y hasta 3.30 μ UI/ml en el tercer trimestre del embarazo. El intervalo definido de: T_3 es 1.7-4.3 nmol/l en el segundo trimestre y 0.4-3.9 nmol/l en el tercero, el de T_4 es 92.2-252.8 nmol/l en el segundo trimestre y 108.2-219.0 nmol/l en el tercero, y el de TSH es 0.1-5.5 μ UI/ml en el segundo trimestre y 0.5-7.6 μ UI/ml en el tercer trimestre de la gestación. En consecuencia, el intervalo de los valores de referencia de TSH se superpone significativamente con los del estado no grávido. Dado que la deficiencia subclínica de yodo afecta la función tiroidea materna, como consecuencia produce un aumento mayor de los niveles de TSH en comparación con los valores de las no gestantes.

Se detectaron tres embarazadas asintomáticas (2.5%) que tuvieron valores anormales de TSH y niveles normales de T_3 y T_4 con un buen resultado obstétrico.¹³ El hipotiroidismo bioquímico hacia el final del embarazo es bien tolerado y no presenta características clínicas. En un estudio longitudinal de 100 mujeres embarazadas,¹⁴ el volumen de la tiroides (estudiado por ecografía) aumentó del primer trimestre del embarazo hasta el tercero. La imagen histológica en estos casos fue el bocio coloide. Se ha observado que la estructura tiroidea ecogénica a la ecografía se relaciona con la presencia de anticuerpos antiperoxidasa tiroidea (POT). La presencia de anticuerpos POT significa un riesgo marcado de desarrollar hipotiroidismo en el embarazo avanzado.¹⁴ El eutiroidismo clínico es mantenido mediante una mayor sensibilidad de los tejidos a las hormonas tiroideas, como se evidenció al hallar que la máxima capacidad de unión nuclear de las hormonas tiroideas en los tejidos maternos aumenta progresivamente con la gestación.¹⁵ El aparente hipotiroidismo bioquímico leve puede ser un efecto dilucional ya que se produce un aumento del 50% en el volumen sanguíneo materno.¹⁶ Podría ser un reflejo de la incapacidad de compensar debido a: i) el aumento en la demanda fetal de yodo con una síntesis fetal de hormonas tiroideas más activa, ii) el aumento en la desintegración de las hormonas tiroideas maternas por la placenta, y iii) la transferencia de T_4 materna al feto.¹⁶ Así, un exceso de cambios hormonales contribuye a la adaptación fisiológica materna durante el embarazo, lo que produce cambios complejos en la función tiroidea de la madre. En consecuencia, las pruebas de laboratorio que evalúan la función tiroidea deben ser interpretadas con precaución durante la gestación.

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

El autor no manifiesta conflictos de intereses.



Más información en www.siicsalud.com

Pesquisa de neoplasias esofágicas secundarias en los pacientes con cáncer de cabeza y cuello

Charité-Universitätsmedizin Berlin, Berlín, Alemania



Artículo breve escrito por el autor para la edición en papel. El artículo amplio se publica en SIIC En Internet: www.siiisalud.com/des/des043/05513013.htm



Hans Scherübl, Columnista Experto de SIIC
Senior registrar, Gastroenterology, GI Oncology, Charité-Universitätsmedizin Berlin, Campus Benjamin Franklin, Medizinische Klinik I, Gastroenterologie, Infektiologie, Rheumatologie, Berlín, Alemania
Página del autor: www.siiisalud.com/des/des043/05513013a.htm

Abstract

Prospective clinical studies in Brasil and Japan have shown that 5-14% of patients suffering from head and neck cancer (HNC) also develop esophageal squamous cell cancer (ESCC). Similarly, the risk for ESCC may be as high as 3.3% to 8.2% in persons with (previous) heavy alcohol and tobacco consumption. Despite the survival benefit achieved by screening for and treating early ESCC, surveillance of high-risk groups is currently not recommended in Western countries. To define the ESCC risk in HNC patients in Berlin, we prospectively screened 148 HNC patients for second esophageal cancers by videoesophagoscopy and random esophageal biopsies. 4 biopsy specimens were taken every 3 cm throughout the entire length even of normal looking esophagi. In addition, any lesion was biopsied. Low- or high-grade squamous cell dysplasia (= intraepithelial neoplasia) was detected histologically in 10 of the 148 patients (6.8%). All but one dysplasias were diagnosed synchronously with the head and neck cancer. In addition, esophageal squamous cell carcinoma was diagnosed in 11 of the 148 patients (7.4%). The majority of invasive cancers (63.6%) occurred metachronously. Thus, the risk of squamous cell neoplasia of the esophagus is high in patients with (previous) head and neck cancer. Surveillance is recommended in this high-risk group. Moreover, in light of the well known "field-cancerization-risk" effective chemoprevention should be aimed for in the future.

Artículo completo en inglés: www.siiisalud.com/des/des043/05513013i.htm

Introducción

El consumo intenso de alcohol y tabaco es responsable de la aparición de cánceres sincrónicos y metacrónicos en el tracto aerodigestivo superior. Cuando aparece una patología esofágica maligna secundaria en un paciente con cáncer de cabeza y cuello (CCC) previo, el pronóstico está determinado por el cáncer esofágico y desafortunadamente es malo.¹⁻² Esto es debido al avanzado estadio tumoral en el cual el cáncer de esófago se convierte en sintomático. En los pacientes portadores de ambos cánceres, CCC y esofágico, el primero usualmente se presenta anteriormente, y hay más casos metacrónicos que sincrónicos.¹⁻⁴ Se ha preconizado, por la tanto, la pesquisa de cáncer esofágico de células escamosas en los pacientes con CCC.^{1,3,5}

En analogía con la bien estudiada carcinogénesis colorrectal, Mandar y col.⁶ sugirieron un modelo de pasos progresivos en la evolución del cáncer esofágico de células escamosas. La secuencia de las modificaciones histopatológicas comprende esofagitis crónica, seguida por atrofia, displasia moderada a grave (= neoplasia intraepitelial) y, finalmente, cáncer esofágico invasivo. El concepto de la carcinogénesis escalonada denota la eficacia de la vigilancia cuidadosa de los pacientes con alto riesgo de presentar cáncer esofágico de células escamosas (CECE). Los pacientes que

Resumen

Estudios clínicos prospectivos realizados en Brasil y Japón muestran que 5% a 14% de los pacientes que presentan cáncer de cabeza y cuello (CCC), también evolucionan hacia cáncer esofágico de células escamosas (CECE) invasivo. De manera similar, el riesgo de CECE podría ser tan alto como 3.3% a 8.2% en las personas con antecedentes de consumo intenso de alcohol y tabaco. A pesar de los beneficios en cuanto a la supervivencia obtenidos mediante la pesquisa y el tratamiento precoz del CECE, la vigilancia cuidadosa de los grupos de alto riesgo no está actualmente recomendada en los países occidentales. Para definir el riesgo de CECE en los pacientes con CCC en Berlín, investigamos prospectivamente mediante videoesofagoscopia y biopsias esofágicas tomadas al azar 148 pacientes portadores de CCC para detectar cánceres esofágicos secundarios. Se tomaron 4 muestras para biopsia cada 3 cm, a lo largo de todo el esófago, aun en las regiones de aspecto normal. Además, se tomó muestra para biopsia de toda lesión evidente. Se detectó histológicamente displasia de células escamosas (neoplasia intraepitelial) de grado bajo o alto en 10 de los 148 pacientes (6.8%). Todas las displasias, excepto una, se diagnosticaron sincrónicamente con cáncer de cabeza y cuello. Además, se diagnosticó carcinoma esofágico de células epiteliales en 11 de los 148 pacientes (7.4%). La mayoría de estos cánceres invasivos (63.6%) fueron metacrónicos. Obviamente, el riesgo de neoplasia de células escamosas en el esófago es alto en los pacientes con un cáncer (previo) de cabeza y cuello. Es recomendable la vigilancia cuidadosa en este grupo de alto riesgo. Más aun, en vista del reconocido "riesgo de malignización de campo", en el futuro debería preconizarse una efectiva prevención mediante quimioterapia.

sobreviven a un CCC son reconocidos como propensos a la presentación de una segunda neoplasia, con un riesgo anual de 3% a 7%.^{1,7} Estudios prospectivos en Japón y Brasil detectaron neoplasia esofágica de células escamosas en 5.1% a 11.8% de los pacientes con CCC.^{3,8,9} La vigilancia general de los pacientes con CCC no se recomienda aún en los países occidentales, fundamentalmente debido a la falta de adecuada información proveniente de esta parte del mundo.^{4,10}

En este estudio utilizamos la videoesofagoscopia de alta resolución para investigar prospectivamente 148 pacientes con CCC, en búsqueda de neoplasias esofágicas escamosas secundarias. Para detectar modificaciones histológicas tempranas, aun en un esófago con aspecto macroscópicamente normal, tomamos numerosas biopsias, de acuerdo con un protocolo sistemático de biopsias. El alto índice de neoplasias esofágicas observado confirma los datos previos originados en Japón y aboga por una vigilancia más generalizada de los pacientes con CCC. Dado que la cromosocopia por medio de la tinción con lugol, sólo incrementa moderadamente la agudeza diagnóstica de la videoendoscopia de alta resolución en las neoplasias esofágicas de células escamosas,¹¹ empleamos la cromosocopia con lugol sólo para estimar la extensión mucosa de las lesiones neoplásicas tempranas y para detectar cualquier foco neoplásico adicional.

Materiales y métodos

Entre mayo de 2000 y agosto de 2001 se realizó un estudio prospectivo que comprendió 148 pacientes con CCC en el Hospital Universitario Benjamín Franklin, de Berlín (rebautizado como Charité-Campus Benjamin Franklin). Para

Recepción: 4/8/2004 - Aprobación: 19/5/2005

Enviar correspondencia a: Hans Scherübl, Prof. Dr. Medical Clinic I. Charité-Universitätsmedizin Berlin, Campus Benjamin Franklin. Hindenburgdamm 30, 12200 Berlín, Alemania.

todos los pacientes que presentaban historia previa o bien diagnóstico original de cáncer de cabeza y cuello (cavidad oral, laringe, orofaringe o hipofaringe), detectado ya sea en el Departamento de Otorrinolaringología, en el de Cirugía Plástica Maxilofacial o en el de Gastroenterología se sugirió esofagogastroduodenoscopia con toma sistemática de biopsia esofágica. Los pacientes con várices esofágicas o con trastornos hemorrágicos fueron excluidos. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética local.

Las edades de los 148 pacientes se encontraban entre los 34 y los 89 años (61.0 en promedio). Cuarenta y dos pacientes eran mujeres. El cáncer de cabeza y cuello primario estaba localizado en la cavidad oral (n = 59), la orofaringe (n = 48), la hipofaringe (n = 23) o la laringe (n = 18 pacientes). En los casos con múltiples procesos malignos primarios metacrónicos, el primer carcinoma de cabeza y cuello fue considerado como el tumor índice.

El neoplasma esofágico fue clasificado como sincrónico si se había diagnosticado dentro de los 6 meses posteriores al diagnóstico del CCC y como metacrónico si su diagnóstico había sido posterior a los 6 meses del primario. En 75 de los 148 pacientes con CCC se realizó esofagoscopia dentro de los 6 meses posteriores al diagnóstico de CCC.

La endoscopia se realizó mediante videoendoscopios de alta resolución (GIF-XQ 140, Olympus Optical Co. [Europa] GmbH, Hamburgo, Alemania). Las muestras para la biopsia se obtuvieron mediante pinza de biopsia con una abertura de 7.5 mm (K02 22 V-A, Endo-Flex, Voerde, Alemania). Los tejidos para biopsia fueron tomados cada 3 cm a lo largo de todo el esófago escamoso, comenzando 3 cm por encima de la unión gastroesofágica.

Se tomaron cuatro biopsias a cada nivel y se las colocó en diferentes tubos de modo que las localizaciones pudieran ser documentadas separadamente. Aun en los casos de mucosa esofágica de aspecto macroscópico normal se tomaron 20 a 28 muestras de acuerdo con este protocolo estandarizado. Además, se tomaron diversas muestras de cualquier región esofágica de aspecto endoscópico anormal.

El diagnóstico final estuvo basado en una revisión independiente de los casos realizada por dos o tres observadores. Todos los observadores convinieron en el diagnóstico de cáncer o displasia (= neoplasia intraepitelial) en los pacientes descritos en este artículo.

En los casos en que no se llegó a un completo acuerdo en lo referente al grado de la neoplasia intraepitelial, se consideró como consenso el acuerdo de dos sobre tres observadores.

La displasia de grados bajo y alto (sinónimo: neoplasias intraepiteliales¹²) fue definida como una transformación neoplásica inequívoca de acuerdo con criterios previamente publicados.¹³

Resultados

Cáncer esofágico de células escamosas

Entre los 148 pacientes examinados se detectaron 14 cánceres esofágicos de células escamosas invasivos en 11 pacientes (7.4%; tabla 1). Incluso tres de los once pacientes tuvieron dos cánceres esofágicos cada uno; además de estos dos cánceres esofágicos, dos de estos tres pacientes presentaban displasia esofágica en una tercera localización separada. En cuatro de los once pacientes, el CCC y el cáncer esofágico fueron diagnosticados en forma sincrónica.

Es interesante señalar que los pacientes referían sus síntomas clínicos exclusivamente en la región de la cabeza y el cuello. Los otros siete pacientes presentaron cáncer esofágico metacrónico que apareció luego de los 10, 13, 27, 29, 41, 74 y 114 meses del cáncer (primario) de cabeza y cuello. Estos pacientes no se presentaron con disfagia.

Los cánceres de esófago fueron precedidos por 15 cánceres primarios de cabeza y cuello (en promedio, 1.4 CCC por cada paciente con CECE). Por el contrario, los pacientes con CCC en quienes no se detectó ni displasia ni cáncer de esófago, habían sufrido en promedio 1.1 CCC cada paciente.

Además de los 148 pacientes en estudio se diagnosticó como portadores de CECE a siete nuevos pacientes con CCC

Tabla 1. Características de los 11 pacientes con CCC con cáncer esofágico de células escamosas.

Edad	49-69 años (mediana 61.0)
Sexo	3 mujeres / 8 hombres
Localización del cáncer esofágico (n = 14)	
Esófago superior	3
Esófago medio	8
Esófago inferior	3
Estadio del cáncer esofágico (n = 14)	
Estadio I de la UICC	6
Estadio II de la UICC	2
Estadio III de la UICC	6
Localización del cáncer de cabeza y cuello	
Cavida oral	3
Orofaringe	5
Hipofaringe	2
Laringe	1
Cronología del CCC y los cánceres esofágicos*	
Sincrónico	4 pacientes
Metacrónico	7 pacientes
Intervalo de tiempo 10-114 meses (mediana 29)	

CCC: cáncer de cabeza y cuello; *sincrónico: cáncer esofágico diagnosticado dentro de los 6 meses posteriores al diagnóstico de CCC; *metacrónico: cáncer esofágico diagnosticado después de los 6 meses del diagnóstico de CCC. UICC: Unión Internacional Contra el Cáncer

Tabla 2. Características de los 10 pacientes con CCC con displasia esofágica de células escamosas.*

Edad	48-89 años (mediana 56.5)
Sexo	1 mujer/9 hombres
Localización de la displasia (n = 12)	
Esófago superior	6
Esófago medio	2
Esófago inferior	4
Localización del cáncer de cabeza y cuello	
Cavida oral	3
Orofaringe	3
Hipofaringe	3
Laringe	1
Cronología del CCC y la displasia esofágica*	
Sincrónico	9
Metacrónico	1
Intervalo de tiempo 10-114 meses (mediana 29)	

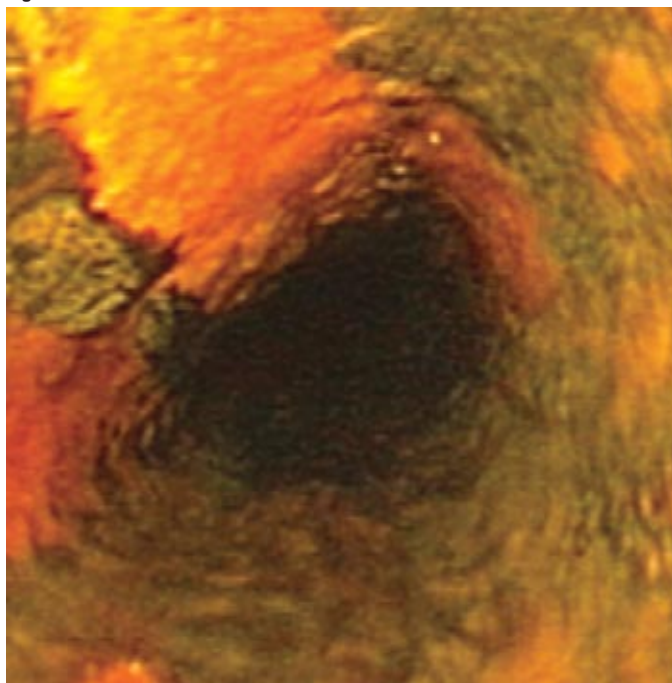
CCC: cáncer de cabeza y cuello; *sincrónico: displasia esofágica diagnosticada dentro de los 6 meses posteriores al diagnóstico de CCC; *metacrónico: displasia esofágica diagnosticada después de los 6 meses del diagnóstico de CCC; Displasia = neoplasia intraepitelial.

que presentaban disfagia durante el período de estudio. Dado que estos siete pacientes presentaban el síntoma de disfagia, no se los incluyó en el grupo de los 148 pacientes en estudio. Los siete pacientes sufrían CECE estenótico en estadio III. Los intervalos entre el diagnóstico del (primer) CCC y el CECE fueron de 2, 3, 5, 7, 8, 9 y 13 años. Los siete pacientes habían presentado diez CCC con anterioridad a los cánceres esofágicos presentados en el momento de la evaluación.

Displasia esofágica de células escamosas

Aun en esófagos que tenían aspecto macroscópico normal, tomamos varias muestras para biopsia, de acuerdo con lo esbozado por el protocolo estandarizado de biopsia. Se detectó displasia esofágica de células escamosas (8 displasias de bajo grado y 4 de alto grado) en 10 de los 148 (6.8%) pacientes a quienes se les practicó la biopsia de acuerdo con ese protocolo (tabla 2). En 9 de 10 pacientes, el CCC y la displasia esofágica de células escamosas (= neoplasia intraepitelial) fueron diagnosticados sincrónicamente. La totalidad de los 13 CCC se habían presentado en los 10 pacientes con displasia esofágica (en promedio, 1.3 CCC por paciente).

Figura 1.



En todos los pacientes en que se detectó displasia o cáncer esofágico temprano se realizó un examen ulterior mediante cromoendoscopia con solución coloreada con lugol^{8,14,15} y mediante ecografía endoscópica.¹⁶

La cromoendoscopia con lugol identificó todas las lesiones displásicas excepto una y demostró ser muy valiosa para la evaluación de la extensión mucosa de las lesiones neoplásicas tempranas (figura 1); la tinción con lugol no detectó focos neoplásicos suplementarios. No existieron complicaciones importantes asociadas con el examen endoscópico con la toma de biopsia.

Discusión

El cáncer de esófago es una enfermedad con una incidencia que varía sorprendentemente de acuerdo con las regiones geográficas. En áreas de alto riesgo, como Linxian, China, se han implementado programas de pesquisa masiva para la detección de CECE con el objeto de disminuir su elevado índice de mortalidad, que es de 161/100 000.¹⁷ En la mayoría de los países occidentales, la incidencia del CECE es menor a 6/100 000.^{12,18} La infrecuencia de este cáncer no justifica la implementación de un costoso programa de vigilancia endoscópica en la población general de las áreas de bajo riesgo. Sin embargo, aun en esas áreas, la vigilancia podría ser muy necesaria en los grupos de alto riesgo.

Los grupos de alto riesgo para el desarrollo de CECE comprenden los consumidores intensivos de alcohol y tabaco, de sexo masculino, los pacientes con esofagitis corrosiva, acalasia o cáncer (previo) de cabeza y cuello.³

La incidencia de un cáncer secundario en pacientes que sobreviven a un CCC es del 3% al 7% anual.^{1,7,19} No obstante, la vigilancia de estos pacientes con CCC no ha sido recomendada en general hasta la fecha. Esto se debió fundamentalmente a la falta de datos adecuados, la dificultad para el diagnóstico precoz y la falta de opciones terapéuticas seguras y efectivas, aun en la década pasada.^{4,10} Aquí proporcionamos la evidencia de que 11 pacientes de un grupo de 148 (7.4%) con CCC (previo) sufrieron CECE.

Esta elevada frecuencia podría haber sido de algún modo distorsionada por el hecho de que el nuestro es un hospital de referencia para la remisión de pacientes con CCC, en una población de aproximadamente 750 000 personas en la región sudeste de Berlín.

En los centros de referencia en Alemania, el 25% de los pacientes con diagnóstico reciente de CECE son ahora informados en el grupo de los pacientes con CCC. Muchos de los

pacientes con CCC previo podrían estar acostumbrados a cierto grado de odinofagia o de disfagia, de modo que prestan escasa atención a cualquier síntoma de cáncer esofágico precoz. Esto explicaría por qué los CECE son generalmente diagnosticados tardíamente, aun en pacientes que ya han experimentado las secuelas de un CCC.^{1,2} De este modo, en nuestro estudio, seis de los siete pacientes con CECE presentaban el tumor en su estadio III.

Con el objeto de detectar lesiones incipientes, aun en un esófago coloreado de aspecto macroscópicamente normal,²⁰ tomamos varias biopsias de acuerdo con un protocolo estandarizado y encontramos que 6.8% (10/148) de los pacientes biopsiados tenían displasia esofágica de células escamosas (sinónimo: neoplasia intraepitelial^{12,21}).

Este elevado porcentaje es perfectamente comparable con los índices observados en otros estudios^{3,9,11,20,24} y aporta importantes indicios de la eficacia de los protocolos de pesquisa utilizados en este estudio.

Se han descrito varias estrategias alternativas de pesquisa. Estas incluyen la citología por cepillo-cápsula,²⁵ la endoscopia esofágica bianual sin tinción con lugol,²² la cromoendoscopia mediante tinción con lugol con biopsias aleatorias²⁰ o sin ellas,^{3,8,24} la endoscopia (auto)fluorescente²⁶ o la espectroscopia trimodal.²⁷

La recientemente introducida microendoscopia confocal promete salvar la brecha entre la endoscopia (macroscópica) y la microscopia²⁸ y deben ser evaluadas en la pesquisa de cambios neoplásicos tempranos en el esófago en pacientes con CCC. Estas diferentes estrategias, sin embargo, no han sido aún comparadas en ensayos clínicos controlados.

Debido a su bajo precio y a su disponibilidad generalizada, la coloración con lugol ha sido el método más frecuentemente utilizado. La tinción con lugol representa la actual tecnología de punta, al menos en cualquier ámbito en el cual la videoendoscopia de alta resolución no está disponible. Amerita mencionar que la presencia de numerosas lesiones de forma irregular, con huecos multiformes en la coloración con lugol está estrechamente asociada con un segundo CECE en los pacientes con CCC.²³

Las desventajas de la coloración con lugol son su bajo rendimiento para la detección del cáncer en pequeñas áreas sin tinción (riesgo de CECE < 1% en áreas sin coloración < 5 mm) y la posible omisión de neoplasias intraepiteliales de tinción normal. Mediante la toma de dos biopsias aleatorias en el medio del esófago, Fagundes y col.²⁰ observaron neoplasias intraepiteliales en 7/165 pacientes (4.2%) alcohólicos y fumadores, a pesar de una tinción con lugol normal del esófago escamoso. Por lo tanto, los estudios aleatorizados controlados están indicados con el objeto de comparar la eficacia y la rentabilidad de las diversas estrategias.

Dado que las superficies mucosas del tracto aerodigestivo superior, los pulmones y el esófago están expuestas a los mismos cancerígenos, son muchas las localizaciones anatómicas en el esófago que podrían estar en riesgo de presentar, simultánea o secuencialmente, lesiones displásicas y malignas. Esta carcinogénesis multifocal de campo extenso ("malignización del campo"), está reflejada por los hallazgos de que once pacientes con cáncer esofágico habían sufrido, en promedio, 1.4 CCC primarios, diez pacientes con una displasia esofágica habían presentado un promedio de 1.3 CCC y los restantes pacientes, un promedio de 1.1 CCC primarios. Esto sugiere que los pacientes con múltiples CCC tienen riesgo aun mayor de evolucionar hacia displasia o cáncer esofágico, o de ya estar albergándolos.

El cáncer de esófago fue multifocal en 27.3% de nuestros pacientes. De manera sorprendente, observamos índices similares de displasia esofágica y de cáncer esofágico de células escamosas (6.8 vs. 7.4%). Todas las displasias esofágicas de células escamosas excepto una fueron detectadas sincrónicamente, pero la mayoría de los cánceres (63.6%) se diagnosticaron en forma metacrónica.

Por lo tanto, nuestros hallazgos insinúan que la displasia de células escamosas precede al CECE. Esto avala el concepto de la evolución escalonada del CECE, recientemente propuesto por Mandard y col.⁶

Aunque la mayoría de los CECE secundarios parecen evolucionar como neoplasmas independientes, recientemente se comunicó que una población clonal de células neoplásicas de la orofaringe o de la hipofaringe, podría ser capaz de atravesar distancias considerables para dar lugar a tumores secundarios en el esófago.²⁹ Las infecciones por el virus del papiloma humano (*human papilloma virus*, HPV), han sido asociadas con una subcategoría de CCC así como con el CECE. Mediante el estudio de pares de muestras de CCC y de CECE tomadas del mismo paciente, recientemente mostramos como improbable una expansión clonal de cierto tipo de HPV desde un CCC hacia un CECE ulterior, y viceversa.³⁰ Se detectaron secuencias de ADN del HPV en 61.9% de las muestras de CCC y en 66.7% de las de CECE.

El tipo 16 del HPV, de alto riesgo, estaba presente en 9.8% de las mucosas esofágicas normales/inflamatorias, pero fue más frecuente (47.6%) en los CECE de los pacientes con CCC.³⁰ Si la infección por HPV 16 tiene participación causal en la carcinogénesis esofágica,³¹ la vacuna contra el HPV recientemente desarrollada podría ser efectiva en la prevención relativa al HPV en el cáncer esofágico secundario en pacientes con CCC.

La introducción de la resección endoscópica de mucosa esofágica (REME) revolucionó el tratamiento de las neoplasias esofágicas intraepiteliales y el cáncer temprano.^{5,32,33} En manos experimentadas, esta técnica terapéutica endoscópica tiene índices muy bajos de morbilidad y mortalidad y es una alternativa atractiva a la resección esofágica en ciertas situaciones. La disponibilidad generalizada de endoscopia y de REME ofrece a los pacientes con CCC no sólo la posibilidad de un diagnóstico más temprano del cáncer esofágico, sino además una opción terapéutica mínimamente invasiva efectiva, si la neoplasia esofágica de células escamosas es diagnosticada tempranamente.

Se ha comunicado que la terapia fotodinámica erradica un CECE temprano, también en los pacientes portadores de CCC.³⁴ Por lo tanto, se recomienda la vigilancia cuidadosa del CECE en los pacientes con CCC.³ Más aun, los beneficios

con respecto a la supervivencia logrados mediante la pesquisa de cáncer esofágico temprano⁵ remarcan la necesidad de la implementación más generalizada de la vigilancia cuidadosa de los pacientes con CCC.

Por otra parte, los pacientes que han sido sometidos a una REME u otra terapia curativa para el CECE tienen un riesgo anual del 1.2% de evolucionar hacia CCC metacrónico y un riesgo anual del 1.4% de presentar un segundo CCC primario.^{35,36}

Además de la cuidadosa vigilancia endoscópica, en los grupos con riesgo elevado de presentar cáncer de la vía aerodigestiva superior, se necesita quimioterapia preventiva efectiva.³⁷⁻³⁹ Muchos estudios recientes subrayan la relevancia de la COX-2 en la carcinogénesis humana.

Mediante la evaluación de las biopsias esofágicas tomadas para este estudio, pudimos mostrar que la COX-2 tenía regulación ascendente durante la carcinogénesis en el esófago escamoso en los pacientes con CCC; es decir, la expresión de la COX-2 se incrementaba considerablemente desde un epitelio esofágico escamoso normal hasta las displasias de bajo y alto grado y, finalmente, la observada en un CECE invasivo.⁴⁰ Además, los receptores del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) y los receptores del factor de crecimiento similar a la insulina (IGFR) están aumentados durante la carcinogénesis esofágica.

Por tanto, los anticuerpos monoclonales contra EGFR y contra IGFR, o ambos, así como los inhibidores de las tirosininas de EGFR y de IGFR son agentes promisorios para la quimioprevención.⁴¹ Se necesitan estudios prospectivos futuros para evaluar el potencial preventivo de la quimioterapia y la seguridad de los inhibidores de la COX-2 en los pacientes con CCC.

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

El autor no manifiesta conflictos de intereses.



Más información en www.siicsalud.com

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.

Tarjeta de Crédito Tarjeta de Crédito N° Código de seguridad

Nombre Edad Matrícula N°

Dirección profesional Teléfono

Firma del Titular

Domicilio particular Localidad

Aclaración de Firma

Provincia/estado CP País

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

13/4

Radiación y heterogeneidad de la población como causa de neoplasias en niños



Artículo breve escrito por el autor para la edición en papel. El artículo amplio se publica en SIIC En Internet: www.siic.salud.com/des/des042/05304002.htm

Centre for Health Services Research, University of Newcastle, Newcastle, Reino Unido



Heather Dickinson, Columnista Experta de SIIC
Principal Research Associate, Centre for Health Services
Research, University of Newcastle, Newcastle, Reino Unido.

Página del autor: www.siic.salud.com/dato/dat042/05304002a.htm

Abstract

Objective: To review the evidence for associations between population mixing, paternal preconceptional irradiation (PPI) and childhood cancer in offspring of male radiation workers. **Population and setting:** 266 710 children born during 1950-91 in the county of Cumbria, north west England, including 563 cancer cases; 9 859 of the children, including 31 cancer cases, had fathers employed as radiation workers at Sellafield nuclear installation. **Methods:** Cohort studies, analysed using generalised linear models, allowing for demographic variables. **Results:** We found (i) an association between population mixing and risk of childhood leukaemia and non-Hodgkin's lymphoma, (ii) a weaker association between risk of some solid tumours and parental mobility, (iii) a dose-response relation between PPI and risk of leukaemia and non-Hodgkin's lymphoma which was independent of population mixing, and (iv) no association between PPI and risk of solid tumours. **Population mixing could account for the marked excess of leukaemia and lymphoma in young people in the village of Seascale, adjacent to Sellafield. Children of radiation workers had an increased risk of solid tumours, which was largely explained by parental mobility. Conclusions:** The cluster of leukaemia and lymphoma in Seascale is likely to be largely due to population mixing, but PPI may also play a part.

Artículo completo en inglés: www.siic.salud.com/des/des042/05304002i.htm

Antecedentes

En 1983 un programa regional de televisión llamó la atención por primera vez sobre un grupo de leucemias y linfomas infantiles en Seascale, pueblo cercano al complejo nuclear de Sellafield, que había comenzado sus actividades aproximadamente en 1950 (figura 1).¹ Dicho grupo comenzó a ser motivo de gran interés público y de investigación científica amplia.^{2,3} Se confirmó que desde 1950, la incidencia de leucemia y linfoma no Hodgkin entre los niños de Seascale había sido 10 veces superior a la esperada de acuerdo con los datos nacionales, aunque el concepto de que el exceso de casos podría haber sido causado por las descargas de material radiactivo provenientes de Sellafield, no fue confirmado por estudios radiológicos detallados.^{2,3} En 1990, Gardner y col. informaron los resultados de un estudio de casos y controles sobre leucemias y linfomas entre personas jóvenes nacidas y diagnosticadas en el oeste de Cumbria.⁵ Concluyeron que la exposición de los padres a la radiación ionizante externa cuando estaban empleados en Sellafield, fue un factor de riesgo en la aparición de dichas leucemias y linfomas no Hodgkin en los niños que habían concebido, y que ese efecto podría explicar los

Resumen

Objetivo: La revisión de datos acerca de las asociaciones entre la heterogeneidad de la población, la irradiación preconcepcional paterna (IPP) y neoplasias infantiles entre los descendientes de trabajadores varones de la industria nuclear. **Población y localización:** Entre los 266 710 niños nacidos entre 1950 y 1991 en el condado de Cumbria, noroeste de Inglaterra, se produjeron 563 casos de neoplasias; 9 859 de esos niños, entre los que se detectaron 31 casos de neoplasias, tenían padres empleados como trabajadores en la instalación nuclear de Sellafield. **Métodos:** Estudios de cohorte, analizados con el empleo de modelos lineales generalizados, tomando en consideración las variables demográficas. **Resultados:** Encontramos asociación entre la heterogeneidad de la población y el riesgo de leucemia infantil y linfoma no Hodgkin; menor asociación entre el riesgo de presentar algunos tumores sólidos y la movilidad parental; una relación entre dosis y respuesta entre la IPP y el riesgo de leucemia y linfoma no Hodgkin que fue independiente de la heterogeneidad de la población, y falta de relación entre la IPP y el riesgo para los tumores sólidos. La heterogeneidad de la población podría ser la causa del exceso importante de casos de leucemia y linfomas no Hodgkin entre los jóvenes en el poblado de Seascale, adyacente a Sellafield. Los niños de los trabajadores de la industria nuclear tienen mayor riesgo de presentar tumores sólidos, que se explica por la movilidad parental. **Conclusiones:** Es muy probable que el grupo de casos de pacientes con leucemia y linfoma en Seascale sea debido a la heterogeneidad de la población, si bien también puede jugar un papel la IPP.

casos observados en Seascale. Los resultados de ese estudio, en el sentido de que la irradiación preconcepcional paterna (IPP) podría afectar la salud de los niños posteriormente concebidos, produjeron gran inquietud y estimularon la realización de muchas más investigaciones, incluido nuestro programa.

Luego de comenzado nuestro trabajo, otros investigadores publicaron importantes explicaciones potenciales, las que pudimos evaluar dentro de nuestro programa de investigación. Kinlen sugirió que el gran número de leucemias en Seascale pudo haberse debido a la heterogeneidad de la población del lugar.⁶ Postuló que la mezcla de sus habitantes, provenientes de distintas zonas, al traer tanto infecciones como individuos susceptibles, podría incrementar la incidencia de leucemia infantil y linfoma no Hodgkin. En una serie de estudios en áreas rurales, con niveles inusualmente elevados de migración interna, este autor demostró que los niños que vivían en esas áreas tenían riesgo aumentado de leucemia y linfoma no Hodgkin y que ese efecto era más notorio entre los niños pequeños.⁷ El *Health and Safety Executive* (HSE) informó los hallazgos de un estudio de casos y controles de todas las neoplasias entre los niños de los hombres empleados en Sellafield, en relación con una amplia gama de exposiciones ocupacionales y características demográficas posibles.^{8,9} Llegó a la conclusión de que existía relación entre la IPP y el riesgo de leucemia y linfoma no Hodgkin, aunque se observó solamente entre los niños nacidos en Seascale.

Consideramos los efectos posibles de la IPP sobre el riesgo de leucemia, linfoma no Hodgkin^{10,11} y tumores sólidos.¹² En respuesta al trabajo de Kinlen, también llevamos a cabo investigaciones independientes sobre los posibles efectos de la mezcla de habitantes para el riesgo de leucemia y linfoma no Hodgkin entre los niños nacidos en Cumbria; en respuesta al informe del HSE eva-

Recepción: 25/2/2004 - Aprobación: 11/5/2005

Participó en la investigación: Louise Parker PhD, North of England Children's Cancer Research Unit, Paediatric and Lifecourse Epidemiology Research Group, Sir James Spence Institute of Child Health, University of Newcastle, Royal Victoria Infirmary, Reino Unido.

Enviar correspondencia a: Dr. H. O. Dickinson. Centre for Health Services Research, 21 Claremont Place, University of Newcastle. Newcastle Upon Tyne, NE2 4AA. Reino Unido

Figura 1. El condado de Cumbria, en el noroeste de Inglaterra. Esta figura muestra datos de un mapa digital Bartholomew, provisto por Bartholomew Ltd., utilizado con autorización.



luamos el efecto de que el lugar de nacimiento fuera o no Seascale.

También estudiamos la relación entre la IPP y el índice entre niños y niñas en el momento del nacimiento,¹³ junto con el riesgo de mortinatos,¹⁴⁻¹⁶ aunque los hallazgos de esos estudios no se presentan en esta revisión.

Métodos

Utilizamos un diseño de estudio de cohorte sólido para evitar las desviaciones a las que están sometidos los estudios de casos y controles. La cohorte incluyó los 274 170 niños nacidos en Cumbria entre 1950 y 1991, seguidos hasta la edad de 25 años o fines de 1991, lo cual extendió los límites temporales y geográficos de más allá de los del estudio de Gardner y col.⁵ Dentro de esta cohorte, empleamos un método coherente: inicialmente comparamos el riesgo de leucemia y linfoma no Hodgkin y tumores sólidos entre los 9 859 niños cuyos padres eran trabajadores de la industria nuclear en Sellafield en el momento de su concepción, con el riesgo entre los 256 851 niños cuyos padres nunca habían trabajado en Sellafield. De esta manera investigamos si, entre los niños de esos trabajadores, esos riesgos se incrementaban en relación con el aumento de la dosis de radiación externa que los padres recibieron antes de la concepción (excluimos 2 pequeñas cohortes: los niños de trabajadores que no pertenecían a la industria nuclear de Sellafield y los niños cuyos padres comenzaron a trabajar en Sellafield luego de haber concebido). Tuvimos en cuenta los posibles efectos de las variables demográficas a nivel de cada niño en forma individual (sexo, orden de nacimiento, nacimiento único o múltiple, nivel social de los padres, movilidad parental, período de tiempo del nacimiento), y también los factores de confusión de la heterogeneidad de los habitantes a nivel comunitario.

Consideramos el riesgo en relación con todas las exposiciones a la radiación conocidas, tanto externas como internas. *British Nuclear Fuels PLC* proveyó los datos de dosimetría: para cada padre, la dosis total de radiación ionizante externa hasta el momento de la concepción se estimó a partir de las sumas anuales de las dosis registradas prospectivamente en sus dosímetros personales (*film badges*). Se emplearon los datos de los análisis de orina para identificar los niños cuyos padres fueron evaluados por la exposición a uranio natural, a plutonio y a productos de fisión antes de la concepción; estos niños fueron comparados con aquellos cuyos padres eran empleados en Sellafield pero no fueron monitoreados.

Utilizamos modelos lineales generalizados, tanto ajustados como no ajustados para las variables demográficas para comparar el riesgo en los niños de los trabajadores de la industria nuclear y otros niños nacidos en Cumbria, y entre los niños de trabajadores de la industria nuclear, para estimar las tendencias del riesgo con el incremento de la dosis de radiación externa.

Hallazgos

Al comparar los detalles de los niños nacidos en Cumbria con los detalles de los informes sobre neoplasias en los registros nacionales y regionales pediátricos identificamos 31 casos entre los ni-

ños de los trabajadores de la industria nuclear y 532 casos entre aquellos cuyos padres nunca habían trabajado en Sellafield.

Encontramos que las pequeñas áreas con mayores niveles de heterogeneidad de población presentaban también los índices más altos de leucemia y linfoma no Hodgkin entre los niños allí nacidos (índice de relación para la tendencia desde los niveles más bajos hasta los más altos para la heterogeneidad de la población = 11.7, 95% IC: 3.2-43).¹⁷ Aun luego de considerar la heterogeneidad de los habitantes en la comunidad, los niños cuyos padres habían nacido fuera de Cumbria tuvieron el doble de riesgo (índice de relación = 1.9, 95% IC: 1.0-3.3). La asociación con la heterogeneidad de la población fue mayor en los niños de menos de 7 años. La heterogeneidad de la población podría ser tomada en cuenta para el grupo de Seascale, aunque no excluye la posibilidad de otros factores.

Los niños de los trabajadores de la industria nuclear tuvieron el doble de riesgo para leucemia y linfoma no Hodgkin en comparación con los otros niños nacidos en Cumbria (índice de relación = 1.9, 95% IC: 1.0-3.1, $p = 0.05$), en parte debido a que los trabajadores de la industria nuclear que vivían en Seascale se movilizaban mucho más que los otros padres de Cumbria. Entre los niños de los trabajadores de la industria nuclear, el riesgo de leucemia y de linfoma no Hodgkin se incrementó significativamente cuando aumentó la IPP externa (índice de relación por 100 mSv = 1.6, 95% IC: 1.0-2.2, $p = 0.05$), aunque no encontramos evidencia de que la IPP se confundiera estadísticamente con la heterogeneidad de la población. Debido a que la respuesta a la dosis dentro y fuera de Seascale no fue significativamente diferente (índice de relación por 100 mSv = 2.0, 95% IC: 1.0-3.1, $p = 0.05$ y 1.5, 95% IC: 0.7-2.3, $p = 0.26$ respectivamente; p de la interacción = 0.45), no pudimos excluir la posibilidad de un efecto de la IPP fuera de Seascale. Concluimos afirmando que, si bien una importante cantidad de casos de leucemia y linfoma no Hodgkin entre los niños de los trabajadores de la industria nuclear son probablemente debidos a la heterogeneidad de sus habitantes, algunos pueden deberse a la IPP.¹¹

Los niños de los trabajadores de la industria nuclear tuvieron 50% más de riesgo de presentar tumores sólidos que los otros niños nacidos en Cumbria (índice de relación = 1.5, 95% IC: 0.9-2.4, $p = 0.09$), lo que no fue estadísticamente significativo y fue explicado parcialmente por las diferentes pautas de migración entre los trabajadores de la industria nuclear y otros padres de Cumbria.¹² El riesgo de presentar estadios avanzados en la presentación de los tumores sólidos (todos los tumores excepto los de médula ósea y cerebro, enfermedad de Hodgkin y tumores específicos de sexo) fue mayor entre los niños cuyos padres eran recién llegados al área, y entre los trabajadores de la industria nuclear se incluían mayor cantidad de recién llegados que entre otros padres de Cumbria. Entre los niños de los trabajadores de la industria nuclear, la exposición ocupacional de los padres a la radiación externa antes de la concepción no fue factor de riesgo en la presentación de dichos tumores.

No se observó aumento significativo en el riesgo de neoplasias para ninguno de los grupos de diagnósticos preespecificados, entre los niños cuyos padres fueron evaluados para la presencia de plutonio o de productos de fisión antes de la concepción (4 880 y 2 165 niños, respectivamente). Los niños cuyos padres fueron analizados para la exposición al uranio natural no tuvieron incremento del riesgo de tumores sólidos, aunque presentaron aumento del riesgo para leucemia y linfoma no Hodgkin, aun luego del ajuste en la IPP externa (índice de relación ajustada = 2.9, 95% IC: 0.6-9.8, $p = 0.15$, basado en 3 casos entre 667 niños); estos hallazgos pueden ser debidos al efecto de confusión estadística de la exposición a la radiación externa y al uranio interno, o al azar, más que a un efecto real.

Discusión

Confirmamos los resultados de Kinlen⁷ —en el sentido de que la heterogeneidad de la población incrementa el riesgo de leucemia y linfoma no Hodgkin en la infancia— pero en una población diferente. Nuestro estudio estimó que el aumento del riesgo sería mucho mayor que el que se había pensado previamente, posiblemente debido a que consideramos que la exposición a la mezcla de habitantes cercana al momento del nacimiento sería un momento más crítico que en etapas posteriores de la vida, y posiblemente debido a que tenemos estimaciones precisas de las poblaciones nacidas en pequeñas áreas. Recien-

temente se relacionaron los altos índices de leucemia infantil alrededor de la planta reprocesadora nuclear de La Hague, en el norte de Francia, con la heterogeneidad de los habitantes.¹⁸ Al igual que en nuestro estudio, el riesgo fue mayor para los niños más pequeños. De la misma manera que en Sellafield, dicha instalación atrajo un flujo continuo de trabajadores de la industria nuclear y de la construcción hacia una zona rural aislada durante un período de varias décadas.¹⁹

Por el contrario, nuestro hallazgo de asociación entre la movilidad parental y el riesgo de presentar tumores sólidos no fue confirmado en otras poblaciones²⁰ y puede haber constituido un hallazgo al azar o una consecuencia de la confusión estadística con una exposición no determinada.

Al igual que nosotros, otros investigadores tampoco encontraron asociación alguna entre la IPP y el riesgo de tumores sólidos.^{5,21,22} Sin embargo, el debate sobre una posible asociación entre la IPP y el riesgo de leucemia y linfoma no Hodgkin continúa sin resolverse. Si bien utilizamos una cohorte en lugar de un diseño para casos y controles, y estudiamos un área mayor durante un período de tiempo más prolongado, nuestros hallazgos no fueron diferentes de los de Gardner y col., ya que 10 de los 13 casos de leucemia y linfoma no Hodgkin en niños de trabajadores de la industria nuclear en nuestro estudio estaban también incluidos en el estudio de Gardner.⁵ Cuando excluimos los casos de Gardner, la respuesta a la dosis permaneció elevada en forma no significativa, basada en 3 casos.

Nuestros hallazgos no fueron coincidentes con los del estudio de casos y controles del HSE, que concluyó que la asociación estadística entre el riesgo de leucemia y linfoma no Hodgkin y la IPP estuvo limitada a los niños nacidos en Seascale, en donde la relación entre la dosis y la respuesta fue extremadamente alta y muy significativa.^{8,9} Por el contrario, nuestro estudio de cohorte de nacimiento, que investigó ampliamente los mismos casos, concluyó que la relación entre la dosis y la respuesta fue mucho menor y no estuvo limitada a Seascale.¹⁰ Por lo tanto llevamos a cabo una comparación detallada del diseño, de los datos y de los análisis de los dos estudios.²³ En la interpretación, el HSE puso su mayor énfasis en el análisis de cuáles dosis de PPI tratadas fueron categóricas (4 categorías). Por el contrario, nuestra interpretación confió en el análisis de la dosis como variable continua, ya que los análisis categóricos no tuvieron en cuenta la información detallada acerca de la distribución conocida de la dosis dentro de las categorías.

La distribución de la descendencia a lo largo de los años, de acuerdo con categorías de dosis y lugar de nacimiento (dentro o fuera de Seascale), fue muy diferente entre el estudio del HSE y en los niños de los trabajadores de la industria nuclear en nuestro estudio. El estudio del HSE se basó en una muestra de 179 controles, mientras que el nuestro estuvo basado en los 9 859 nacimientos entre los trabajadores de la industria nuclear. En particular, si bien ninguno de los ensayos tuvo casos superiores a 200 mSv, el estudio de Cumbria tenía 512 controles (4% personas/año) en esa gama de dosis, mientras que el del HSE no tenía ninguno. Además, el estudio del HSE excluyó un caso con altas dosis nacido fuera de Seascale en 1988. Estas diferencias produjeron que la relación entre dosis y respuesta estimada fuera mayor dentro de Seascale y menor fuera del pueblo (*odds ratio* por 100 mSv = 40.5, 95% IC: 6.3-263, $p \leq 0.001$ y 0.6, 95% IC: 0.2-2.3, $p = 0.44$, dentro y fuera de Seascale, respectivamente, de acuerdo con los análisis por categorías), que la estimada en el estudio de Cumbria (índice de relación por 100 mSv = 2.0, 95% IC: 1.0-3.1, $p = 0.05$ y 1.5, 95% IC: 0.7-2.3, $p = 0.26$ dentro y fuera de Seascale, respectivamente, basados en dosis continuas). En general, creemos que los resultados de nuestro estudio de cohorte son más firmes que los del estudio de control de casos del HSE.

El *United Kingdom government Committee on Medical Aspects of Radiation in the Environment* (COMARE) recientemente actualizó su revisión acerca de los datos, tanto para los estudios en animales como en humanos, para la asociación entre la IPP y el riesgo de neoplasias en los descendientes.²⁴ Concluyó que los efectos carcinogénicos de la IPP habían sido demostrados en ratones hembra,²⁵⁻²⁸ aunque la variación sustancial entre las fuentes y la magnitud del efecto no fue suficiente para tomar en cuenta las asociaciones informadas en el grupo de trabajo de Sellafield.

Incluyó también tres estudios epidemiológicos importantes que fueron publicados poco antes de que fuera completado nuestro ensayo. El *Record Linkage Study* fue un estudio de casos y contro-

les en Inglaterra, Escocia y Gales que identificó los padres de niños que habían presentado neoplasias, con niños controles compatibilizados.²² Se emplearon técnicas de codificación para determinar cuáles de esos padres eran incluidos en el Registro Nacional de Trabajadores de la Industria Nuclear, y el estudio consideró ampliamente los mismos casos que los nuestros. Coincidentemente con nuestros hallazgos, se informó riesgo aumentado de leucemia y linfoma no Hodgkin entre los niños de los trabajadores de la industria nuclear. Sin embargo, cuando se excluyeron los casos de Gardner, no se encontró asociación con la IPP. En el *Nuclear Industry Families Study* se identificaron por medio de un cuestionario postal los niños de 36 050 hombres y mujeres empleados en la industria nuclear en el Reino Unido entre 1993 y 1996.²¹ Este ensayo incluyó casos de neoplasias identificadas durante la última parte de nuestro estudio, pero no los primeros casos que tendieron a tener dosis mayores de IPP. En general, encontraron asociación significativa entre IPP y riesgo de leucemia y linfoma no Hodgkin que desapareció cuando se excluyeron los casos nacidos en Cumbria. El *Three Site Study* fue un estudio de casos y controles de 233 casos de neoplasias infantiles en tres instalaciones del *Department of Energy* de los EE.UU.²⁹ Para su análisis en relación con la IPP, los casos se compararon con niños controles cuyos padres habían trabajado en una de las instalaciones antes de que el niño fuera concebido. El riesgo relativo para leucemia en relación con la IPP fue mayor de 1 solamente entre los niños cuyos padres trabajaron en un lugar (Hanford) y dicha estimación tuvo un gran intervalo de confianza (riesgo relativo por 100 mSv = 1.93, 95% IC: < 0.01-29). Sin embargo, en general los casos y los controles tuvieron una dosis promedio de 1 mSv, mucho menor que la dosis promedio de 58 mSv en los estudios de Sellafield.³⁰ En el Reino Unido se encontró sólo asociación entre la IPP y el riesgo de leucemia entre los descendientes, en aquellos análisis que incluyeron los trabajadores de Sellafield, posiblemente debido a que otros trabajadores ocupacionalmente expuestos tuvieron muchas menores exposiciones que los de Sellafield. El COMARE concluyó que la explicación para el grupo de Seascale continúa siendo incierta, y que podría estar relacionada con factores del estilo de vida tales como la heterogeneidad de sus habitantes.

Los trabajadores de Sellafield recibieron alta exposición a la radiación en comparación con otros de la industria nuclear. Además, las dosis recibidas por los empleados de Sellafield, especialmente en las décadas de 1960 y 1970, fueron considerablemente mayores que las dosis de radiación a las que actualmente están expuestos los empleados. El poder de un estudio para detectar un efecto depende del número de individuos y de la distribución de la exposición entre ellos; estudios importantes y con personas más expuestas probablemente detectarán algún efecto, si es que éste existe. Debido a la falta de estudios en grupos de trabajadores de la industria nuclear con exposiciones colectivas similares a las de Sellafield, podría ser imposible efectuar una evaluación informativa independiente de la relación entre la IPP y el riesgo de leucemia infantil.

Los únicos otros estudios sobre los efectos hereditarios de la exposición a la radiación en humanos en escala similar a la de nuestros ensayos son los de los niños de sobrevivientes de las bombas atómicas en Hiroshima y Nagasaki. Un estudio reciente evaluó la mortalidad en los niños nacidos entre 1 mes y 38 años luego de los bombardeos, que tenían 1 o ambos padres en Hiroshima o Nagasaki en el momento de dicho bombardeo y el nacimiento de los niños.³¹ Ese ensayo encontró que el índice de muertes por neoplasias, tanto antes como después de los 20 años de edad, no fue mayor entre los niños de los padres expuestos (ya fuera el padre o la madre) que entre los otros individuos, y que la mortalidad no aumentó con el incremento de la dosis. De todas maneras, los autores concluyen señalando que un aumento de la mortalidad por neoplasias entre los niños de padres expuestos no puede excluirse en el momento actual.

Mientras que esos niños tenían exposiciones más altas que los niños de los trabajadores de la industria nuclear de Sellafield en términos de dosis colectiva, el número de descendientes que informaron tener IPP mayores de 10 mSv fue menor. Por varias razones, la comparación directa de los estudios de estas cohortes es difícil. El estudio japonés tuvo en cuenta la mortalidad por neoplasias, mientras que los nuestros consideraron la incidencia de dichas neoplasias. La dosis de radiación preconcepcional estimada para los empleados de Sellafield se determinó prospectivamente empleando

dosímetros utilizados por los trabajadores y cambiados aproximadamente una vez por mes, mientras que las dosis estimadas para los sobrevivientes de la bomba atómica fueron calculadas retrospectivamente a partir de los informes acerca de la posición del sobreviviente en el momento del bombardeo. Las dosis en los empleados de Sellafield se acumularon continuamente a lo largo de varios años, mientras que las dosis en los sobrevivientes del bombardeo atómico se asume que fueron recibidas dentro de los primeros 100 segundos, y que por lo tanto pueden haber tenido efectos diferentes. Los empleados de Sellafield estaban todos en edad reproductiva cuando fueron irradiados, mientras que algunos de los sobrevivientes de la bomba atómica eran prepúberes en 1945. Por estas razones, es difícil extraer cualquier conclusión científica valedera a partir de los estudios de descendientes de sobrevivientes de los bombardeos atómicos.

Existen cada vez más datos sobre un índice de mutación de células germinales entre los padres expuestos directamente a la radiación ionizante y a una cantidad de mutágenos químicos. La radiación puede también tener efecto directo sobre la estabilidad del genoma, que es transmitido a través de las células germinales de los padres irradiados hacia sus descendientes, los que presentan elevados índices de mutación.^{32,33}

Conclusiones

La evidencia proveniente de muchas poblaciones diferentes confirma una asociación importante entre la exposición a la heterogeneidad de la población y el incremento del riesgo de leucemia y linfoma no Hodgkin infantil, especialmente entre los niños pequeños. El grupo de niños con leucemias y linfomas no Hodgkin de Seascale se cree que probablemente es debido a esa heterogeneidad de sus habitantes, aunque la irradiación preconcepcional paterna puede también jugar algún papel. Si bien los niños de los trabajadores de la industria nuclear en Sellafield tenían aumento del riesgo de presentación de tumores sólidos, en comparación con los otros niños nacidos en Cumbria, la mayor parte de ese exceso pudo explicarse por la movilidad parental.

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

Los autores no manifiestan conflictos de intereses.



Más información en www.siicsalud.com

Anormalidades hematológicas observadas en la tuberculosis pulmonar

Massih Daneshvari Hospital, Teherán, Irán



Artículo breve escrito por el autor para la edición en papel. El artículo amplio se publica en SIIC En Internet: www.siicsalud.com/des/des043/05530010a.htm



Seyed Mehdi Mirsaedi, Columnista Experto de SIIC
Assistant professor, Massih Daneshvari Hospital, Teherán, Irán.
Página del autor: www.siicsalud.com/des/des043/05530010a.htm

Abstract

Objective: To study the pattern of hematologic changes observed in TB patients so as to reveal tuberculosis effects on hematopoietic system. **Method:** After obtaining a written consent from the cases, 2 cc bloods from basilic vein was obtained. This blood was sent to lab for further evaluations such as: HCT, Hb, MCV, MCH, platelet, diff and ESR. The tuberculosis skin tests were performed for all patients. **Results:** 218 patients were included in the study. There were 64 female (67.4%) and 107 male (87%) patients that suffered from anemia. There was a significant difference regarding the amount of "Hb" in the two sexes ($P_v = 0.003$). Also the level of Hb was higher in older patients as compared to younger ones ($P_v = 0.003$). Meanwhile patients with positive PPD test had higher Hb levels ($P_v = 0.001$). **Conclusion:** Significant hematologic changes occur in positive smears of patients with pulmonary TB; the most common is normocytic anemia. Hb levels also differ in both the sexes.

Artículo completo en inglés: www.siicsalud.com/des/des043/05530010i.htm

Resumen

Objetivo: Estudiar el patrón de cambios hematológicos observados en pacientes con tuberculosis, para informar más características de los efectos de esta infección sobre el sistema hematopoyético. **Método:** Luego de la obtención del consentimiento informado por escrito, se extrajeron 2 cm³ de sangre de la vena basilica de los participantes para la determinación de hematocrito, hemoglobina, volumen corpuscular medio, hemoglobina corpuscular media, recuento de plaquetas y eritrosedimentación. En todos los casos se realizaron pruebas cutáneas con el derivado proteico purificado (PPD). **Resultados:** Se incluyeron 218 pacientes. Sesenta y cuatro mujeres (67.4%) y 107 hombres (87%) presentaron anemia. Se hallaron diferencias significativas en relación con la cantidad de hemoglobina entre los dos sexos ($p = 0.003$). Además, el valor de la hemoglobina fue más alto en pacientes de mayor edad en comparación con los más jóvenes ($p = 0.003$) y en aquellos con pruebas cutáneas positivas ($p = 0.001$). **Conclusión:** En presencia de tuberculosis pulmonar con extendidos positivos se producen cambios hematológicos significativos; la anemia normocítica es el cambio más frecuente. Los niveles de hemoglobina también fueron diferentes en ambos sexos.

Introducción

La tuberculosis (TBC) es una de las causas importantes de mortalidad y morbilidad. De acuerdo con las estimaciones de la Organización Mundial de la Salud, mil millones de personas adquirirán una nueva infección por *Mycobacterium tuberculosis* para fines de 2020 y se agregarían 35 millones de pacientes con TBC a la población mundial. Además, morirán 35 millones de personas por esta infección.¹

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

Participaron en la investigación: Tabarsi P, Amiri M, Mohammadi F, Kazem Pour M, Mansouri SD, Jamaati HR, Masjedi MR, Velayati AA, National Research Institute of Tuberculosis and Lung Disease, Teherán, Irán.

Enviar correspondencia a: Seyed Mehdi Mirsaedi, National Research Institute of Tuberculosis and Lung Disease, Teherán, Irán.

Durante el curso de la enfermedad se comprometen todos los órganos, los cuales desarrollan una reacción inflamatoria. En consecuencia, se considera que la TBC es un proceso que compromete múltiples órganos. Una de estas complicaciones es la afectación del sistema hematológico, ya que sus diferentes manifestaciones son frecuentes. Los trastornos sanguíneos más comunes son la anemia normocítica normocítica y la leucocitosis.²⁻⁴ Además, han habido diversos informes sobre el aumento en la velocidad de sedimentación globular (eritrosedimentación, ESD) y de células mononucleares durante el proceso de diseminación de la TBC.⁵ Aunque la mayoría de los mecanismos responsables para los cambios arriba mencionados son de origen no inmunológico, las manifestaciones inmunológicas como la anemia inmunológica han ocurrido durante el proceso de la TBC.⁶⁻⁸

A pesar del significado e importancia de los cambios hematológicos en la TBC, existen muy pocos artículos concernientes a

este tema en las revistas científicas; en consecuencia, se deben realizar investigaciones y estudios adicionales para clarificar este problema. Decidimos estudiar el patrón de los cambios hematológicos observados en pacientes con TBC para revelar más características de los efectos de esta infección sobre el sistema hematopoyético.

Como unidad de derivación del Programa Nacional de TBC (NTP, *National TB Program*), el Hospital Massih Daneshvari es responsable del manejo de los casos nuevos de esta infección, de las TBC multirresistentes (TBC-MR) y de las TBC asociadas con trastornos de inmunodeficiencia (TBC/HIV) en el país. Las secciones diagnósticas y terapéuticas y los departamentos del hospital son: laboratorio de referencia de microbiología, unidad de broncoscopia, anatomía patológica, cirugía torácica y salas con pacientes infectados.

Esta investigación tuvo diseño transversal. Durante un año (desde julio de 2003 a julio de 2004), todos los pacientes con TBC pulmonar confirmada mediante extendidos o cultivos positivos de reciente diagnóstico (de acuerdo con la definición de la OMS) fueron ingresados a las salas de pacientes infectados de este hospital y, si cumplían con los criterios de inclusión, entraron al estudio.

Los criterios de inclusión fueron: edad mayor de 15 años; presencia de TBC pulmonar activa basada en las manifestaciones clínicas; características radiológicas compatibles con TBC pulmonar; extendido del esputo positivo (con tinción de Ziehl-Neelsen), y cultivos de esputo positivos en medio de Lowenstein-Jensen.

Los criterios de exclusión considerados fueron: sida, infección por HIV, falla hepática fulminante, insuficiencia renal, cualquier trastorno de la sangre conocido, neoplasias, enfermedades colagenovasculares, sarcoidosis, consumo de corticosteroides o de agentes inmunosupresores.

Pruebas hematológicas

Luego de que los pacientes dieran su consentimiento informado para la participación, se extrajeron 2 cm³ de sangre de la vena basilíca. Estas muestras se enviaron al laboratorio para evaluaciones de hematocrito, hemoglobina, volumen corpuscular medio (VCM), hemoglobina corpuscular media (HbCM), plaquetas y ESD. Es importante destacar que se midieron los parámetros hematológicos a través de un aparato de recuento celular (Sismex, fabricado en Japón) y se empleó el método de Westergreen para el cálculo de la ESD.

Con respecto a los parámetros de los glóbulos rojos, se determinaron los recuentos de leucocitos y los porcentajes de neutrófilos, monocitos y eosinófilos; la hemoglobina y la concentración de HbCM se calcularon en g/dl, y la ESD se midió como los mm/h a la primera hora.

La anemia quedó definida como el valor de hemoglobinemia menor de 14 g/dl en hombres y 12 g/dl en mujeres.¹⁰

La anemia hipocrómica se consideró cuando los valores de concentración de HbCM y de hemoglobina corpuscular media fueron menores de 36 y de 27, respectivamente. En la anemia microcítica, el VCM fue menor de 80, y en la macrocítica, mayor de 100.

Se consideró leucocitosis el recuento de glóbulos blancos mayor de 10 000, mientras que la linfopenia quedó definida por el recuento de linfocitos en sangre periférica menor de 1 800.

La trombocitopenia quedó definida como el recuento

plaquetario por debajo de 150 000, mientras que los valores superiores a 450 000 fueron considerados como trombocitosis.¹¹

Pruebas cutáneas a la tuberculina (PPD)

Todas estas pruebas fueron efectuadas y leídas por una única persona. Se empleó el derivado proteico purificado (PPD) de *M tuberculosis* RT-23, preparado en el Instituto Razi, de Irán. La prueba fue realizada de acuerdo con los estándares mundiales.¹² Se consideró una induración igual o mayor de 10 mm como una prueba PPD positiva.

Además de los parámetros hematológicos se estudiaron y evaluaron otras variables como edad, sexo, tiempo desde el comienzo de los síntomas pulmonares hasta el diagnóstico definitivo de la TBC, nacionalidad y presencia de lesiones radiológicas cavitadas.

Los datos recolectados se analizaron con el programa SPSS en su versión 11. Las variables nominales se midieron mediante la prueba de chi cuadrado, mientras que las variables continuas fueron calculadas por la prueba *t* (en casos de distribución normal) y la de Mann-Whitney (en presencia de distribuciones anormales). Para la evaluación de los *odds ratio* (OR) se empleó la prueba de Mantel-Haenzel. Se consideró un valor de *p* menor de 0.05 como aceptable y significativo desde el punto de vista estadístico.

Resultados

En esta investigación se estudiaron 218 pacientes, 123 hombres (56%), y las restantes fueron mujeres. La media de edad de los casos fue de 48 ± 21 años. La Tabla 1 muestra las variables y su relación con los parámetros hematológicos. Sesenta y cuatro mujeres (67.4%) y 107 hombres (87%) presentaron anemia. Los resultados en relación con el tipo de anemia observado en los dos sexos se indican en dicha tabla.

Cambios hematológicos

Existió una diferencia significativa con respecto a la cantidad de hemoglobina en los dos sexos (*p* = 0.003). Además, su nivel fue más alto en pacientes de mayor edad en comparación con los más jóvenes (*p* = 0.003). Entretanto, los pacientes con una prueba PPD positiva tuvieron, también, valores de hemoglobinemia más elevados (*p* = 0.001).

En cuanto al valor de la concentración de la hemoglobina corpuscular media, se encontró una diferencia significativa en los grupos, por encima y por debajo de los 45 años (*p* = 0.005). Los pacientes con pruebas PPD positivas, tuvieron valores de la concentración de hemoglobina corpuscular media más altos (*p* = 0.001).

La nacionalidad también afectó los niveles de esta determinación, ya que se halló una diferencia significativa entre los pacientes iraníes y afganos (*p* = 0.4); los primeros, con valores más altos.

Se halló anemia en 107 hombres (87%) y en 64 mujeres (67.4%), con una diferencia significativa (*p* = 0.000). Nuestros resultados mostraron que la probabilidad de presentar anemia durante el curso de la TBC fue tres veces más alta en hombres en comparación con las mujeres (*odds ratio* = 3.38; intervalo de confianza 95% = 1.88-6.07).

Cambios en el recuento de glóbulos blancos

Se observó leucocitosis en 70 (32%) casos y leucopenia en 5 (2.2%). En el caso del recuento de glóbulos blancos se halló una diferencia significativa entre los grupos con PPD positiva en comparación con el de PPD negativa (*p* = 0.028). Existió la misma situación en cuanto a la edad, por encima y por debajo de los 45 años (*p* = 0.04). Ninguno de los pacientes tuvo linfopenia. Sin embargo, se detectó una diferencia significativa en el porcentaje de linfocitos en los pacientes que presentaban cavitaciones, comparados con aquellos que no las presentaban (*p* = 0.034). También se observaron diferencias significativas en el recuento de monocitos entre los pacientes con cavitaciones y sin ellas (*p* = 0.037); los pacientes con cavitaciones tuvieron monocitosis mayor.

Los participantes con PPD positivas presentaron niveles más elevados de eosinófilos y se encontró una diferencia signifi-

Tabla 1.

a)	en pacientes de sexo femenino
a.	anemia hipocrómica microcítica - 21 (32.9%)
b.	anemia normocrómica normocítica - 19 (29.7%)
c.	anemia normocrómica microcítica - 6 (9.3%)
d.	anemia hipocrómica normocítica - 18 (28.1%)
b)	en pacientes de sexo masculino
a.	hipocrómica microcítica - 32 (29.9%)
b.	normocrómica normocítica - 45 (42%)
c.	normocrómica normocítica - 10 (9.3%)
d.	hipocrómica normocítica - 20 (18.8%)

cativa desde el punto de vista estadístico en los eosinófilos entre los casos con PPD positiva y negativa.

Cambios en la ESD y en las plaquetas

Se observó trombocitosis en 32 pacientes (14.6%) y trombocitopenia en 8 (3.6%). De acuerdo con las variables investigadas, el recuento periférico de plaquetas fue significativamente más alto en los participantes menores de 45 años ($p = 0.001$) y también en aquellos de origen iraní ($p = 0.009$).

En cuanto a la ESD, 24 casos (11%) tuvieron valores de eritrosedimentación de 100 o más, mientras que en 40 (18.8%) el valor fue menor de 40. En relación con la evaluación de la asociación de las variables, no se observó una diferencia significativa entre los grupos descritos más arriba.

Discusión

Este estudio mostró que durante el proceso de la TBC pulmonar se producen cambios significativos en los parámetros hematológicos. El más importante de éstos se observó en el nivel de hemoglobina, el cual fue significativamente más bajo en las participantes de sexo femenino en comparación con los hombres ($p = 0.003$). Es notorio que existe una situación similar entre las personas "sanas y normales".¹¹

En total, el 77% (171 casos) presentó anemia, lo que apunta hacia su elevada incidencia en pacientes tuberculosos. Una investigación dirigida por Araugo¹³ demostró niveles bajos de hemoglobinemia (11.4 ± 1.9) en TBC, resultado muy similar a nuestros hallazgos. Sus informes también hallaron diferencias significativas entre los sexos, es decir, niveles más altos en el sexo masculino.

También hallamos que los pacientes con TBC tenían cifras menores de concentración de hemoglobina corpuscular media, hecho que fue señalado y confirmado por Araugo.

En pacientes con pruebas de PPD positivas o negativas, ambos parámetros –hemoglobinemia y concentración de la hemoglobina corpuscular media– mostraron diferencias significativas. Esto podría deberse a la relación indirecta que se presenta en la desnutrición o la disminución de la ingesta de hierro o a la grave reacción inflamatoria que tiene lugar en el organismo durante la enfermedad.

Este estudio muestra que se presenta leucocitosis en el 30% de los pacientes con TBC y que la mayoría de los casos tienen recuentos normales de glóbulos blancos; este último punto es incompatible e incoherente con otros artículos publicados en este aspecto.¹⁴

Resulta digno de mención que, sobre la base de los resultados de esta investigación, los pacientes con la forma cavitaria de TBC pulmonar tienen un recuento promedio de glóbulos blancos que es superior a aquellos que presentan la forma no cavitaria de la infección ($p = 0.014$). Riedel observó, en una investigación, que cuando las células polimorfonucleares se ponen en contacto con varios genes de la micobacteria causante, se secretan citoquinas como IL-8 y la proteína inflamatoria de los macrófagos 1 alfa, lo que provoca un agregado mayor de macrófagos y de polimorfonucleares en la región. Esto podría explicar los elevados recuentos de glóbulos blancos que se observan en las lesiones cavitarias.^{15,16}

Las anomalías observadas en los recuentos de plaquetas durante el proceso de la enfermedad tuberculosa son notables e interesantes. Se observó trombocitosis en 15% de los casos, lo que podría ser un trastorno serio que conduzca a la aparición de varios trastornos trombóticos. Existen varios informes acerca del incremento en el número de casos de trombosis venosa profunda de los miembros inferiores en pacientes con TBC.^{17,18} Por otro lado, en el 4.3% de los casos se evidenció trombocitopenia, una proporción pequeña del total. Madkailar y col.¹⁹ describieron la trombocitopenia autoinmune durante el curso de la infección tuberculosa.

Nuestro estudio mostró que las personas mayores de 45 años tuvieron un recuento plaquetario significativamente más bajo en comparación con aquellos menores de esta edad ($p = 0.001$). De esta manera, este hecho señala que la trombo-

sis vascular debe ser considerada como muy grave en este grupo etario, es decir, en los menores de 45 años. La cuestión sobre si las plaquetas tienen un papel defensor adicional aparte de la hemostasia durante la infección todavía no está aclarada. Sin embargo, en un estudio realizado por Yeoman, el papel defensivo de las plaquetas fue enfatizado y recalado.²⁰

La evaluación de la eritrosedimentación evidenció que solamente unos pocos casos presentaron valores superiores a 100, y que el valor promedio de esta determinación fue de 64. Además, el 18.8% de los pacientes tuvieron cifras menores de 40. En consecuencia, de acuerdo con los datos presentados, el valor normal de la eritrosedimentación no es un factor fidedigno importante para la exclusión de procesos inflamatorios como la TBC.

Por último, en relación con los niveles de hemoglobinemia y los diversos cambios celulares observados en los pacientes con PPD positiva y negativa, parece que deben llevarse a cabo investigaciones inmunológicas adicionales para aclarar el papel de las citoquinas en los cambios hematológicos observados. Además, el aumento en el número de glóbulos blancos que se observa en las formas cavitarias necesita evaluaciones más exhaustivas. Mientras tanto, la trombocitosis y su posible papel defensivo en los pacientes con TBC deben ser investigados con mayor profundidad.

Conclusión

En las TBC pulmonares con cultivos o extendidos positivos tienen lugar cambios hematológicos significativos; la anemia normocítica es el más común. Los niveles de hemoglobinemia difieren entre ambos sexos. Además las células del sistema de defensa muestran cambios significativos en individuos con la forma cavitaria de la enfermedad. Un valor de eritrosedimentación mayor de 40 es un hallazgo muy común durante el proceso de la TBC pulmonar y por último, la trombocitosis tiene lugar en un número significativo de pacientes.

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

Los autores no manifiestan conflictos de intereses.

Epidemiología de la bacteriemia nosocomial en prematuros en la última década

Hospital de León, León España



Artículo breve escrito por el autor para la edición en papel. El artículo amplio se publica en SIIC En Internet: www.siiisalud.com/dato/dat043/05606024a.htm



María Belén Robles García, Columnista Experta de SIIC
Médico, Hospital de León, León, España

Página del autor: www.siiisalud.com/dato/dat043/05606024a.htm

Abstract

Background: Bloodstream infection in the neonatal intensive care unit, is a common and serious condition with a high rate of mortality and consequent damage in the United States and throughout the world. Objective: To determine incidence, microbiology and mortality of bloodstream infection in neonatal intensive care unit patients. Methods: A prospective cohort study, during a 22 months period, was conducted in neonatal intensive care unit patients who had $\leq 1\ 500$ g admission weight and a length of stay ≥ 48 hours. We studied 72 bacteriemic newborns admitted to a neonatal intensive care unit and 147 non bacteriemic neonates. A bivariate analysis was carried out to examine the relationship between mortality and bloodstream infection. The resulting data were compared with recent studies to study changes and trends in the last decade. Results: The overall nosocomial bacteriemia incidence rate was 32.87%. The most common microorganisms included *Staphylococcus coagulans* negative isolated in 41 neonates (56.94%), *Candida albicans* in 7 (9.72%), *Staphylococcus aureus* in 5 (6.94%), *Escherichia coli* in 4 (5.55%) and *Pseudomonas aeruginosa* in 3 (4.16%). The associated mortality was 51%. The mortality in infants with bacteriemia was 19.44% vs. 9.52% in non infected babies (RR = 2.04; IC95%: 1.03-4.05; $p < 0.05$). Conclusions: The analysis shows the importance of agreement on criteria for defining bloodstream infection, the emergence over the last decade of gram negative microorganisms, and the role of bloodstream infection in neonatal mortality.

Introducción

En la unidad de cuidados intensivos neonatal (UCIN) la bacteriemia nosocomial (BN) es la causa predominante de infección nosocomial.¹ Definir la incidencia de BN en la UCIN es difícil ya que puede variar según la duración a partir de la cual se considera BN, según el tipo de vigilancia seguido o el denominador usado.¹⁻³

Hasta hace tres décadas los bacilos gramnegativos eran reconocidos como los patógenos nosocomiales más importantes dentro de las UCIN por su frecuencia y por la alta mortalidad a la que estaban asociados.^{4,5} Sin embargo, esta frecuencia ha cambiado a lo largo del tiempo, incrementando las BN por microorganismos grampositivos.^{6,7} Respecto de las BN por hongos, en la UCIN se producen generalmente en recién nacidos (RN) de muy bajo peso, aumentando de forma pareja a la mayor supervivencia de estos neonatos.^{8,9} Además, hongos no frecuentes hasta ahora, como *Candida lusitanae* real y *Malassezia pachydermatis*, están emergiendo en la actualidad como patógenos nosocomiales en las UCIN.^{10,11}

Por todo lo anterior se llevó a cabo un estudio con el objeto de –utilizando una definición específica de BN– describir los microorganismos implicados en la BN en las UCIN y analizar el papel de la BN como factor de riesgo para la mortalidad. Los resultados se compararon con datos epidemiológicos recientes.

Recepción: 16/11/2004 - Aprobación: 16/6/2005

Participaron en la investigación: Dr. Juan José Díaz Argüello, Hospital Da Costa, Galicia; Dra. Ana Díaz Moro, Dra. Blanca Herrero Mendoza, Dra. M^ª Carmen de Fuentes Acebes, Dra. Mayte Fernández Castaño, Servicio de Pediatría, Hospital de León; Dr. Corsino Rey Galán, Jefe de Servicio de la Unidad de Cuidados Intensivos Pediatría, Asturias, España; Dr. William Jarvis, Investigation and Prevention Branch, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, EE.UU.

Enviar correspondencia a: María Belén Robles García. Plaza de América nº 6 - 6º A. 33005 Oviedo, España.

Resumen

Introducción: La bacteriemia nosocomial en la unidad de cuidados intensivos neonatal es una situación muy frecuente y sería con una alta tasa de mortalidad y una causa permanente de secuelas, en los EE.UU. y en todo el mundo. **Objetivos:** Identificar la incidencia, microbiología y mortalidad de la bacteriemia nosocomial en los pacientes de la unidad de cuidados intensivos neonatal. **Métodos:** Estudio de cohorte prospectivo de 22 meses de seguimiento de los pacientes ingresados en la unidad de cuidados intensivos neonatal con un peso al nacimiento $\leq 1\ 500$ g y una estadía ≥ 48 h. Se estudiaron 72 neonatos con bacteriemia nosocomial y 147 recién nacidos sin bacteriemia nosocomial. Para identificar la relación entre la mortalidad y la bacteriemia nosocomial se realizó un análisis bivariado. **Resultados:** La incidencia de bacteriemia nosocomial fue de 32.87%. Los microorganismos más frecuentes fueron *Staphylococcus coagulans* negativo aislado en 41 recién nacidos (56.94%); *Candida albicans*, en 7 (9.72%); *Staphylococcus aureus*, en 5 (6.94%); *Escherichia coli*, en 4 (5.55%), y *Pseudomonas aeruginosa*, en 3 (4.16%). La mortalidad atribuible a la bacteriemia nosocomial fue de 51%. La mortalidad en recién nacidos con bacteriemia nosocomial fue de 19.44% vs. 9.52% en no infectados (RR = 2.04; IC95%: 1.03-4.05; $p < 0.05$). Estos resultados fueron comparados con estudios recientes para establecer tendencias. **Conclusiones:** El análisis refleja la importancia de criterios estandarizados para definir bacteriemia nosocomial, la emergencia desde la última década de los microorganismos gramnegativos y el papel de las bacteriemias nosocomiales en la mortalidad neonatal.

¿Existe un resurgir de los gramnegativos más agresivos? ¿Deben estar preparados?

Pacientes y métodos

Se realizó un estudio longitudinal, de cohorte, prospectivo, para identificar los pacientes que desarrollaron BN durante su ingreso en la UCIN.

Se estudiaron todos los RN de peso igual o inferior a 1 500 g ingresados en la UCIN del Grady Memorial Hospital, Atlanta, EE.UU., desde el 1 de enero de 1994 al 1 de noviembre de 1995. El Hospital Grady Memorial es un hospital público de 1 000 camas que está integrado en la red de hospitales de la Universidad de Emory.

Un total de 757 RN fueron admitidos en la UCIN durante el período del estudio; 449 (59.31%) en 1994 y 308 (40.68%) en 1995. De ellos, 219 (28.92%) presentaron al nacimiento un peso igual o inferior a 1 500 g. Los criterios de inclusión de casos fueron los siguientes: ingreso en la UCIN, peso al nacimiento igual o inferior a 1 500 g y tiempo de estadía en la UCIN superior a 48 horas, sin detectarse bacteriemia en las primeras 48 horas.

Definición de términos

Bacteriemia nosocomial primaria. Cuando se cumple uno de los siguientes criterios:

1) germen aislado no contaminante habitual de la piel o sin relación con otro foco infeccioso, 2) obtención de dos hemocultivos positivos para el mismo contaminante habitual de la piel (*Staphylococcus coagulans* negativo, *Bacillus* sp., *Propionibacterium* sp.) no realizados simultáneamente y sin relación con otro foco infeccioso, 3) aislamiento de un solo hemocultivo positivo para un contaminante habitual de la piel en un RN portador de una cánula intravascular y sin relación con otro foco infeccioso² (figura 1).

Bacteriemia nosocomial secundaria. Aislamiento en un RN de un hemocultivo positivo, para una bacteria o un hongo, compati-

Figura 1. Interpretación de Hemocultivos. "Grady Memorial Hospital", Atlanta.



ble con una infección nosocomial encontrada en otro lugar (infección respiratoria, tracto urinario, gastrointestinal...). Cuando el foco de infección son los catéteres intravasculares se mantiene la clasificación de BN primaria, incluso cuando existan signos de infección en el lugar de inserción del catéter.²

Incidencia. Número de casos nuevos durante un período determinado de tiempo.¹²

Mortalidad cruda. Número de defunciones que ocurren durante el período de ingreso en la UCIN.¹³

Mortalidad atribuible. Proporción de RN fallecidos, siendo el fallecimiento debido a la BN.¹³ Se calcula por la fórmula:

$$\frac{\text{Mortalidad en RN con BN} - \text{Mortalidad en RN sin BN}}{\text{Mortalidad en RN con BN}}$$

La recolección de datos fue diseñada específicamente para este estudio. Diariamente, tres enfermeras especializadas en el control de la infección nosocomial en la UCIN llevaron a cabo la recolección. Sólo determinados casos requirieron la revisión por un médico especialista en infección hospitalaria. Además se seleccionó aleatoriamente una parte de los datos para contrastarlos con la historia clínica y determinar su validez.

Recolección e interpretación de hemocultivos

En todos los neonatos se realizó un hemocultivo en el momento del ingreso. El criterio para la indicación de la recolección de hemocultivos posteriores fue dictado por el estado clínico del enfermo. Para la interpretación de hemocultivos se siguieron los criterios recomendados por los *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC)² (figura 1).

Análisis estadístico

En el estudio descriptivo, la medida de morbilidad utilizada fue la tasa de incidencia. En el análisis bivariado entre la variable dependiente (mortalidad) y la variable independiente (BN), la medida de asociación utilizada fueron los riesgos relativos (RR), con sus respectivos intervalos de confianza del 95% (IC95%) utilizando el método de Mantel y Haenszel.¹⁴ Estos resultados fueron comparados con estudios recientes para establecer tendencias.

Resultados

La incidencia de BN fue de 32.87% (72/219). De las 72 BN, 64 (88.89%) fueron primarias, y 8 (11.11%), secundarias.

Los microorganismos grampositivos fueron la causa del 70.83% (51/72) de las BN; los gramnegativos, del 16.67% (12/72), y los hongos, del 12.50% (9/72) (figura 2). Los más frecuentes, del total de microorganismos aislados, fueron *Staphylococcus coagulasa negativo* (ECN) que se aisló en 41 (56.94%) RN, *Candida albicans* en 7 (9.72%), *Staphylococcus aureus* en 5 (6.94%), *Escherichia coli* en 4 (5.55%) y *Pseudomonas aeruginosa* en 3 (4.16%) neonatos.

La mortalidad fue de 19.44% (14/72) en el grupo de RN con BN y de 9.52% (14/147) en los RN sin BN (RR = 2.04; IC95%: 1.03-4.05; p < 0.05). La mortalidad atribuible en los expuestos fue del 51%.

Entre los RN con BN, 50% (7/14) de los fallecidos estaban infectados por gramnegativos; 28.57% (4/14) por grampositivos, y 21.42% (3/14) por hongos (figura 3).

Figura 2. Etiología Microbiana de la Bacteremia Nosocomial. "Grady Memorial Hospital", Atlanta.

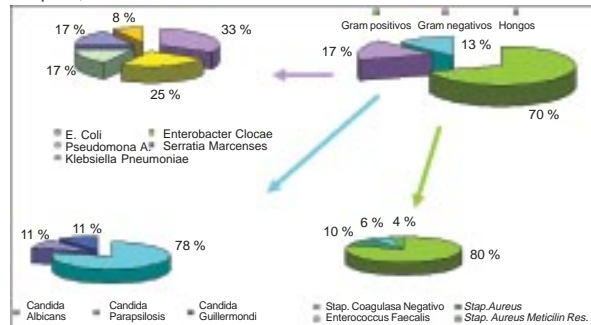
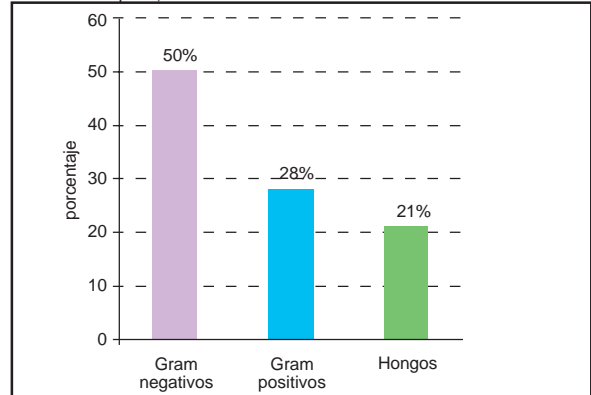


Figura 3. Distribución de microorganismos según mortalidad asociada. "Grady Memorial Hospital", Atlanta.



El microorganismo más frecuentemente asociado con mortalidad fue *Pseudomonas aeruginosa* en el 21.42% (3/14); entre los grampositivos, ECN en 28.57% (4/14) y, entre los hongos, *Candida albicans* en 14.28% (2/14).

Discusión

Las infecciones nosocomiales constituyen uno de los principales problemas no sólo de la neonatología, sino de los hospitales. Los protocolos de vigilancia de la infección nosocomial demostraron su efectividad en la reducción de la mortalidad y morbilidad de los pacientes.¹⁵ Este artículo describe y analiza la epidemiología de la BN, en pacientes de alto riesgo, en un hospital público de EE.UU. y compara estos datos con los observados en estudios realizados en la última década, que utilizan una metodología similar.

Las ventajas del diseño de cohorte nos permiten no sólo el seguimiento de pacientes de alto riesgo, sino cometer un menor número de sesgos al establecer comparaciones de incidencias, etiología y mortalidad.¹³ Por ello se eligió este diseño para estudiar una población tan específica y de riesgo tan elevado como la de esta investigación. Además, estos estudios estiman la proporción de casos que pueden atribuirse al factor de riesgo (fracción atribuible) y además tienen especial valor para la medición de variables predictoras en enfermedades con consecuencias mortales.¹³

Una infección es nosocomial si los signos, síntomas y cultivos son positivos después de 48 a 72 horas de la admisión.² Una infección no se considera nosocomial si está asociada a una complicación o diseminación de otra infección que ya estaba presente en el momento del ingreso y, además, no existió cambio de microorganismo, ni aparecieron síntomas sugestivos de que el paciente adquirió una nueva infección.² Sin embargo, la infección nosocomial en el neonato adquiere connotaciones propias, fundamentalmente a la hora de explicar el factor tiempo. Cuando se presenta una infección tras el parto no es fácil determinar si los microorganismos proceden de la madre o son adquiridos en el hospital. Por esta razón todavía existe gran controversia acerca del punto de corte, en términos de tiempo, para definir una infección neonatal como nosocomial. Los CDC decidieron definir todas las infecciones neonatales como nosocomiales, una excepción son las infecciones fetales adquiridas durante el parto por vía placentaria (herpes simple, toxoplasmosis, rubéola, citomegalovirus y sífilis).² Hace una década, López Sastre y col. establecieron que el punto de corte

puede llegar a 96 horas.¹⁶ Recientemente, Rangel-Frausto y col. establecieron el límite cronológico en mayor o igual a 72 h y Lachassinne y col., al describir la epidemiología de la infección nosocomial, excluyen la infección neonatal por estreptococos beta hemolíticos.^{17,18} Sin embargo, a pesar de estas diferencias, cada vez son más los estudios internacionales que usan los criterios estandarizados de los CDC.¹⁹⁻²¹ Todos estos problemas en la homogeneidad de criterios para definir una infección como nosocomial influyen en su incidencia. Las cifras de incidencia de BN continúan aún siendo dispares. En poblaciones similares a las de este trabajo, estudios recientes muestran incidencias variadas, como 19.1%,²² 27.1%²³ y 36.6-45.8%.⁶ Carrieri y col. establecen una variabilidad en la incidencia de infección nosocomial en la UCIN que depende del tipo de centro.²⁴ También influyen en la dificultad para las comparaciones las características intrínsecas de los microorganismos, así como las diferencias en los tratamientos infecciosos, en los protocolos de actuación, en las tasas de prematuridad y las medidas de prevención.²⁵⁻²⁷ Por lo tanto, la variabilidad en las cifras de incidencia continúa necesitando revisión.

En esta investigación, ECN es el patógeno más frecuente, lo que está de acuerdo con la mayor parte de la bibliografía publicada. Por ejemplo, Urrea y col. encontraron en un estudio prospectivo que los grampositivos fueron responsables del 76.4% de las bacteriemias nosocomiales y, de ellas, ECN constituyó 72.5%.⁷ Sin embargo, recientemente, Nambiar y col. encontraron un resurgimiento de los gramnegativos, similar al de los años '80.²⁸ Gupta y col. describen y analizan un incremento de los brotes por *Klebsiella pneumoniae* multiresistente.²⁹ Quizás estemos ante el comienzo de una nueva época... Los microorganismos gramnegativos pueden estar creando nuevos mecanismos de resistencia para cada uno de los nuevos antimicrobianos, diseminándose más fácilmente entre los neonatos ingresados. Sin embargo, aún existe consenso en que la mortalidad es mayor en neonatos con BN por gramnegativos. Tseng y col. encontraron una incidencia de morta-

lidad en neonatos con bacteriemia nosocomial por *Pseudomonas aeruginosa* del 45.5%.⁶ En este trabajo, la mortalidad cruda es de 19.44% (14/72) comparable a estudios anteriormente publicados, por ejemplo, Khadilkar y col., 15% (6/40)³⁰ y Townsend y col., 27% (13/49).³¹ Parece clara la relación a lo largo del tiempo entre BN por gramnegativos y mortalidad. El problema continúa estando en conocer la fuerza que tiene la infección por gramnegativos entre todos los factores de riesgo que contribuyen a la mortalidad.

En relación con la BN por hongos la frecuencia de 12.50% (9/72) encontrada en este estudio para *Candida* sp. es superior a la de trabajos realizados en la década del '80, inferior a la encontrada por otros autores recientemente.^{32,33} La especie más frecuente responsable de la etiología de la BN continúa siendo *Candida albicans*.^{17,33} Los factores de riesgo que más influyen en la infección por *Candida* sp. son el uso de respiradores y los politratamientos antibióticos prolongados.³⁴ Además, estos microorganismos continúan asociados a una gran mortalidad. Chapman encontró que la mortalidad cruda en neonatos infectados por *Candida* sp. fue del 30%.³⁵

Se puede concluir que existe una tendencia al aumento de las BN por gramnegativos y hongos y un incremento de la mortalidad cruda por estos microorganismos. Parece claro que existen ciclos epidemiológicos y microbiológicos que se repiten en el tiempo y que debemos conocerlos. Probablemente el pronóstico de estos pacientes sería aun mejor si estudiando y analizando profundamente datos históricos pudiéramos predecir las tendencias.

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

Los autores no manifiestan conflictos de intereses.



Más información en www.siicsalud.com

Factores pronósticos en el carcinoma de células renales

University of Verona, Verona, Italia



Artículo breve escrito por el autor para la edición en papel. El artículo amplio se publica en SIIC En Internet: www.siicsalud.com/des/des042/05301000i.htm



Vincenzo Ficarra, Columnista Experto de SIIC
Associate Professor, Department of Urology, University of Verona, Verona, Italia.

Página del autor: www.siicsalud.com/des/des042/05301000a.htm

Abstract

Prognostic factors in renal cell carcinoma (RCC) are used to predict patients survival, to plan the right therapeutic scheme, to select the subgroups of patients who would benefit from new therapies in clinical trials or avoid ineffective treatments. A classical distinction divides patient-related (modality of detection, weight loss, performance status, anemia, hypercalcemia, alkaline phosphatase, elevated serum ferritin) from tumour-related prognostic factors (TNM stage, grade and histological type, biomarkers, nuclear morphometry and DNA ploidy), and an international panel of experts subdivided them in three categories on the basis of the existing literature. A complete revision of the existing literature on this topic is proposed. The strongest prognostic factors are the pathological ones, even if some clinical features such as modality of presentation or ECOG performance status can help the clinician to distinguish patients deserving particular attention in the treatment schedule or follow-up. Research in the field of molecular markers is developing, but today only encouraging results are present. The most recent advance in the field of prognostic factors is the development of integrated systems which can improve the accuracy of prognosis prediction.

Artículo completo en inglés: www.siicsalud.com/des/des042/05301000i.htm

Resumen

Los factores pronósticos en el carcinoma de células renales (CCR) se usan para predecir la supervivencia de los pacientes, planear el esquema terapéutico adecuado, para seleccionar los subgrupos de pacientes que se podrían beneficiar con nuevas terapias en ensayos clínicos y para evitar tratamientos no efectivos. Una distinción clásica separa los factores pronósticos en dos grupos. Uno incluye aquellos relacionados con el paciente (modalidad de detección, pérdida de peso, estado general, anemia, hipercalcemia, fosfatasa alcalina, ferritina sérica elevada). El otro comprende los relacionados con el tumor (estadio TNM, grado y tipo histológico, biomarcadores, morfometría nuclear y ploidía del ADN). Un panel internacional de expertos los subdividió en tres categorías, sobre la base de la literatura existente. Nos hemos propuesto realizar una revisión completa de la literatura existente en este tema. Los factores pronósticos más relevantes son los patológicos; algunas manifestaciones clínicas como la modalidad de presentación o el estado general según ECOG pueden ayudar al médico a distinguir aquellos pacientes que merecen una particular atención en el tratamiento o seguimiento. La investigación en el campo de los marcadores moleculares está en desarrollo y se conocen resultados alentadores. El más reciente avance en el campo de los factores pronósticos es la creación de sistemas integrados que podrían mejorar la precisión en la predicción del pronóstico.

Introducción

El carcinoma de células renales (CCR) representa del 2% al 4% del total de nuevos casos de cáncer por año.¹ Aproximadamente 20% de los pacientes presentan enfermedad metastásica en el momento del primer diagnóstico, y de 30% a 40% de aquellos tratados con cirugía radical presentan una recaída de la enfermedad durante el seguimiento.² Para predecir la evolución debe hacerse una minuciosa evaluación de los factores pronósticos de todos los pacientes que acuden a la atención del urólogo. De esta manera, se seleccionan los subgrupos de pacientes que se podrían beneficiar con las nuevas terapias en ensayos clínicos y de aquellos en los cuales deben evitarse tratamientos no efectivos.

Se debe emplear un enfoque de medicina basada en la evidencia para evaluar el valor real de todo factor pronóstico. En 1997, el *College of American Pathologists* de EE.UU. propuso una categorización de factores pronósticos. Se estableció entonces que cualquiera de ellos debería ser clínicamente relevante, tener correlación significativa con otros factores y resultados conocidos, y tener un significado pronóstico independiente. A partir de estas consideraciones, el grupo de trabajo N° 4 de la Unión Internacional Contra el Cáncer (UICC) y el *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) establecieron tres categorías de factores pronósticos para el CCR. Los factores de categoría I son los usados regularmente en el manejo de los pacientes y respaldados por la literatura; los factores de categoría II son los evaluados en ensayos clínicos con resultados alentadores pero sin un valor significativamente probado, y los factores de categoría III son aquellos que parecen prometedores pero no cumplen los criterios de las categorías anteriores.

Los factores pronósticos se dividen clásicamente en relacionados con el paciente y relacionados con el tumor.³ Las tablas 1 y 2 muestran los más importantes en el CCR.⁴

En esta revisión analizaremos en detalle los factores más importantes y proporcionaremos una síntesis precisa de la literatura existente acerca de este tema.

Factores relacionados con el paciente

Factores demográficos

Todos los factores demográficos se clasifican como categoría III. El sexo, la raza y los factores socioeconómicos no parecen ser importantes en el pronóstico del CCR. La edad es el único factor demográfico para el cual se demostró menor supervivencia para pacientes mayores de 60 años^{5,6} o un estadio más avanzado de la enfermedad para pacientes mayores de 50 años.⁷

Modalidad de detección

Dado que la literatura presenta abundantes pruebas de ella, la modalidad de detección del CCR es clasificada como factor pronóstico de categoría I. Diversas experiencias muestran una tasa creciente de tumores incidentales durante los últimos 40 años, desde 5% a 13% en los años '70, hasta 15% a 61% en la actualidad.⁸⁻¹³

La mayoría de las series que se describen en la bibliografía muestran mejores características patológicas en los casos de los tumores incidentales con grado y estadio más bajos y mayores probabilidades de supervivencia específica al cáncer, desde 60% a 85% en el CCR incidental hasta 30% a 66% en los CCR sintomáticos.^{11,12,14-20} Ficarra y col. recientemente encontraron que los tumores incidentales son significativamente más pequeños que los sintomáticos (4.9 cm *versus* 6.9 cm), tienen mejor estadio patológico (62.5% *versus* 35.7% en estadio I), menor grado nuclear (25.7% contra 14.9%, grado I de Fuhrman) y mejores tasas de supervivencia (84% contra 66% a los 5 años).¹³

Pocas series reconocieron el modo de detección como factor pronóstico a partir de análisis multivariados: las series de Bretheau fueron las primeras,¹² resultados similares se encontraron en una serie francesa²⁰ y en la del Memorial Sloan-Kettering Cancer Center.²¹

Recepción: 12/5/2004 - Aprobación: 7/3/2005

Participaron en la investigación: Antonio Galfano, Resident in Urology; Walter Artibani, Chief of Department, Department of Urology, University of Verona.

Enviar correspondencia a: Vincenzo Ficarra. Ospedale Policlinico G. B. Rossi, Department of Urology, University of Verona. Piazzale L. A. Scuro, 10 - 37134 Verona, Italia.

Tabla 1. Factores pronósticos relacionados con el paciente.

Factor	Hecho desfavorable	Clasificación en uso
Demográficos		
Edad	-	III
Sexo	-	III
Raza	-	III
Geográfico	-	III
Socioeconómico	-	III
Relacionados con el paciente		
Presentación	sintomática	
Pérdida de peso*	>10% del peso corporal ECOG 2-3	I
Estado de rendimiento		I
Reactantes de fase aguda		
ESR	>30	I
PCR	-	II
Anemia	<10 g/dl femenino <12 g/dl masculino	I
Calcio sérico	hipercalcemia	I
Fosfatasa alcalina	elevada	I

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; **ESR:** eritrosedimentación rate; **PCR:** proteína C reactiva
*solo en enfermedad metabólica.

Tabla 2. Factores pronósticos relacionados con el tumor.

Factor	Hecho desfavorable	Clasificación en uso
Macroscópicos		
Márgenes quirúrgicos	Positivo	I
Metástasis		
No. Solitaria	Múltiple No resecable	I
Localización	Hígado, pulmón	I
Microscópico		
pTNM	-	I
Grado	Alto	I
Tipo histológico	Convencional; conductos colectores	I
Arquitectura	Sarcomatoide	II
Morfometría nuclear	Alta variabilidad	II
Factores biomoleculares		
Contenido de ADN	Aneuploidía	II
Marcadores de proliferación		
Ki-67	Alto	II
AgNORs	Alto	II
Fracción de fase S	Alto	III
PCNA	Alto	III
Marcadores de apoptosis		
p53	-	III
bcl-2	-	III
p21	-	III
Factores de crecimiento		
Moléculas de adhesión celular	-	III
Angiogénesis	-	III
Factores de respuesta del huésped	-	III
Genes supresores del tumor		
Factores de resistencia	-	III
Citoquinas	-	III
Anormalidad citogenética	-	III

Los datos de un estudio italiano bicéntrico confirman la modalidad de detección como factor pronóstico independiente, a partir de un gran número de pacientes y un largo seguimiento promedio.¹³

Patard y col. recientemente demostraron el valor predictivo independiente, no sólo de la presencia o ausencia de síntomas, sino también de la división entre ausencia de síntomas, síntomas locales y síntomas sistémicos.²²

La tabla 3 muestra un resumen de los datos en la literatura sobre el tema.

Pérdida de peso

Una pérdida de más del 10% de la masa corporal total en la enfermedad metastásica es un factor pronóstico de categoría I. En la mayoría de las series quirúrgicas es considerada como uno de los signos de compromiso sistémico,²³ ya que constituye un

Tabla 3. Resumen de la literatura sobre modalidad de presentación.

Autor	Casos	Tasa de incidencia (%)	Supervivencia a los 5 años con tumor incidental (%)	Significación estadística	Supervivencia a los 5 años con enfermedad sintomática (%)
Thompson, 1988 (16)	212	25	90	No	30
Tsakamoto, 1991 (17)	366	20	62	No	45
Bretheau, 1995 (12)	236	31	85	Sí	61
Rodríguez, 1996 (18)	157	35	86	No	50
Sweeney, 1996 (19)	164	15	85	No	53
Ebert, 1999 (14)	308	60	92	No	62
Katusin, 2000 (15)	63	36.5	81	No	44
Tsui, 2000 (11)	633	15	83	No	57
Lee, 2002 (21)	721	57	91	Sí	68
Patard, 2002 (22)	400	38	93	Sí	59
Ficarra, 2003 (13)	1 446	44	82	Sí	67

Tabla 4. Tasas de supervivencia específicas del cáncer para los estadios TNM.

Autor	Estadio patológico según TNM de 1997			
	Estadio I	Estadio II	Estadio III	Estadio IV
Stein, 1998 (23)	95%	85%	60%	23%
Javidan, 1999 (49)	95%	88%	59%	20%
Kinouchi, 1999 (53)	96%	95%	70%	24%
Tsui, 2000 (11)	91%	74%	67%	32%
Ficarra, 2002 (3)	94%	90%	63%	28%
Ficarra, 2003 (13)	91%	83%	64%	25%
ANÁLISIS	91-96%	74-95%	59-70%	20-32%

signo claro de enfermedad metastásica. Por el contrario, en muchos ensayos oncológicos se la considera como predictor independiente del pronóstico de la supervivencia.²⁴⁻²⁷

Estado general

Varios ensayos de quimio-inmunoterapia demostraron la importancia del estado general como factor pronóstico.^{24-26,28,29} Entre las series quirúrgicas, datos de la UCLA¹¹ muestran que pacientes con estado general de 1 o mayor según el puntaje del *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) presentan tasas de supervivencia a los 5 años significativamente menores (51% contra 81%) que aquellos con un estado general de 0. En un estudio europeo, Patard y col. demostraron una supervivencia diferente relacionada con el estado según ECOG, pero los datos no fueron significativos en el análisis multivariado.²² Esto podría deberse al bajo porcentaje de pacientes con mal estado general en las series quirúrgicas.

Marcadores bioquímicos

La mayoría de ellos están relacionados con enfermedad avanzada y son considerados factores de categoría I. La anemia,²⁹⁻³¹ la fosfatasa alcalina,³²⁻³⁴ el calcio sérico (valor corregido > 10 g/l)^{29,35} y la eritrosedimentación (ESR),³⁶⁻³⁸ aparecen relacionados con la supervivencia del paciente con CCR metastásico. En algunos de ellos, en particular la anemia y la ESR, el valor pronóstico fue demostrado por análisis multivariado (anemia) o univariado (ESR) también para la enfermedad localizada.^{30,31}

Otros parámetros (proteína C-reactiva, ferritina sérica, albúmina, etc.) proveen evidencias menos contundentes y se categorizan como grados II o III.⁴

Factores relacionados con el tumor

Estadio patológico

El estadio patológico siempre se consideró el factor más importante para predecir la supervivencia de pacientes con CCR.^{9,39-44}

Los tumores confinados a un órgano tienen buen pronóstico, con una probabilidad de supervivencia específica al cáncer a los 5 años desde 70% hasta 90%.^{9,39,45-49} La estadificación TNM divide los CCR localizados en dos categorías: T1 y T2 (masas pequeñas y grandes, 1974; < 2.5 cm y > 2.5 cm, 1987; < 7 cm y > 7 cm, 1997). La versión de TNM del 2002 agregó una subestadificación de los tumores T1 (< 7 cm) en T1a y T1b, con un corte entre ellos en los 4 cm. El fundamento de esta nueva clasificación fue identificar los candidatos a cirugía conservadora de la nefrona. Lo anterior fue apoyado por un estudio de Hafez y col. y por los resultados prometedores en la cirugía conservadora de la nefrona.^{48,50-52}

Muchos artículos no apoyan esta división y proponen diferentes cortes entre los estadios T1 y T2, la mayoría alrededor de los 5 cm.^{47,48,53-58} Ficarra y col., en una serie bicéntrica, demostraron no

sólo que los 5.5 cm son el corte ideal, sino que los 7 cm no tienen significado pronóstico según el análisis multivariado. Como comentó Novick, estos datos proveen un importante motivo para una redefinición del actual sistema TNM.^{58,59}

Los neoplasmas con afectación de la cápsula renal (que afectan la grasa perirrenal o la glándula suprarrenal) tienen peor pronóstico, con una supervivencia a los 5 y 10 años de 57% y 35%, respectivamente.¹ Algunos autores sugieren que los tumores que invaden la grasa renal podrían tener un comportamiento más agresivo por su más fácil acceso al sistema vascular.⁶⁰

La afectación adrenal ipsilateral se clasifica como estadio T3a, lo mismo que la invasión a la grasa perirrenal. Puede apreciarse en 1% a 5% de los pacientes con CCR²³ y puede asociarse con pronóstico aún peor que el considerado hasta el momento. Sandock y col. informaron que 5.3% de los pacientes con afectación adrenal ipsilateral fallecieron por progresión de la enfermedad en una mediana de tiempo de 7 meses.⁶¹ Sagalowsky y col. mostraron que 81% de los pacientes con afectación suprarrenal ipsilateral murieron por la enfermedad dentro de los 26 meses.⁶² Las recomendaciones TNM son para clasificar los pacientes con afectación suprarrenal como T3a sólo si esto es expresión de una contigüidad local y no de diseminación de la enfermedad.⁴⁵

Un estudio reciente de la UCLA muestra peor pronóstico para los tumores con invasión directa de la glándula suprarrenal (0% de supervivencia específica al cáncer a 5 años), que para los tumores con invasión de la grasa perirrenal (36% de supervivencia específica al cáncer a 5 años). Esto sugiere que aquellos tumores que invaden la glándula suprarrenal deberían ser considerados como tumores T4.⁶³

Los datos sugieren realizar adrenalectomía ipsilateral sólo en presencia de neoplasmas en el polo superior o grandes masas con afectación adrenal radiológicamente comprobada.^{64,65}

El CCR se extiende hacia la vena renal en 10% a 20% de los casos y hacia la vena cava inferior (T3b, T3c) en 4% a 10% de los casos. Es esperable que estas presentaciones predigan un resultado oncológico muy desfavorable. Sin embargo, series publicadas informan tasas de supervivencia específicas al cáncer a los 5 años de 47% a 68% si el trombo renal es removido completamente.^{26,66-69} En varias series, el nivel del trombo (vena renal, vena cava o aurícula derecha) no parece afectar el pronóstico. Parecen ser más importantes como factores pronósticos la invasión de grasa perirrenal, el estado del nodo linfático o la invasión de la pared venosa por el trombo.⁷⁰⁻⁷² Ficarra y col. informaron que la implicancia del eje venoso es insignificante si no está asociada con factores pronósticos desfavorables.⁷³

Se demostró que la enfermedad más allá de la fascia de Gerota (T4) y la enfermedad nodal empeoran el pronóstico. La supervivencia a los 5 años de las dos categorías es de 16% a 28% para la enfermedad T4, y de 8% a 35% en el compromiso nodal.^{1,9,74,75} El papel de la linfadenectomía aún no se determinó. Algunos autores mencionan tasas de supervivencia a los 5 años de 50% en enfermedad nodal tratada con linfadenectomía extensa,⁷⁶ mientras otros adjudican a la linfadenectomía una real ventaja en el pronóstico de 4% a 6%.⁷⁷

La enfermedad metastásica tiene pronóstico muy malo, con supervivencia a los 5 y 10 años de 5% a 10% y de 0 a 7% respectivamente.⁷⁸ La única opción terapéutica para estos pacientes es la combinación de nefrectomía citorrreductora radical e inmunoterapia (IL-2 o interferón), con una respuesta completa informada de 3% a 43% y respuesta parcial de 10% a 91%.⁷⁹

Los ensayos aleatorizados EORTC y SWONG mostraron demora en la progresión de la enfermedad (5 meses contra 3 meses) y mejor supervivencia (11 a 17 meses contra 7 a 8 meses) en pacientes con enfermedad metastásica tratada con terapias combinadas en relación con los tratados sólo con inmunoterapia.^{80,81}

La tabla 4 muestra las probabilidades de supervivencia específica al cáncer en diferentes series para los estadios de la enfermedad.

Tipo histológico

La clasificación histológica más usada para el CCR es la de Heidelberg, que distingue entre carcinoma de células claras convencional (75% a 80%), papilar (10% a 15%), cromofóbo (5%),

de conductos de Bellini (< 1%) y los no clasificados (5%).^{82,83} El impacto pronóstico de los diferentes tipos histológicos es todavía controvertido y difícil de demostrar. Gran parte de los casos corresponden a series anteriores que deberían ser reclasificadas.²³

Bonsib y col. mostraron tasas de supervivencia a los 5 años de 55% a 60% para el CCR claras convencional, de 80% a 90% para el papilar y de 90% para el cromóforo.⁸⁴ Moch y col., en una serie de 588 pacientes, no encontraron ninguna diferencia en el pronóstico entre el papilar y el convencional.⁸⁵ Cheville y col., por el contrario, en una serie mayor (2 385 pacientes), tras el análisis univariado mostraron tasas de supervivencia de 10 años de diferencia entre el CCR convencional contra el papilar y el cromóforo.⁸⁶

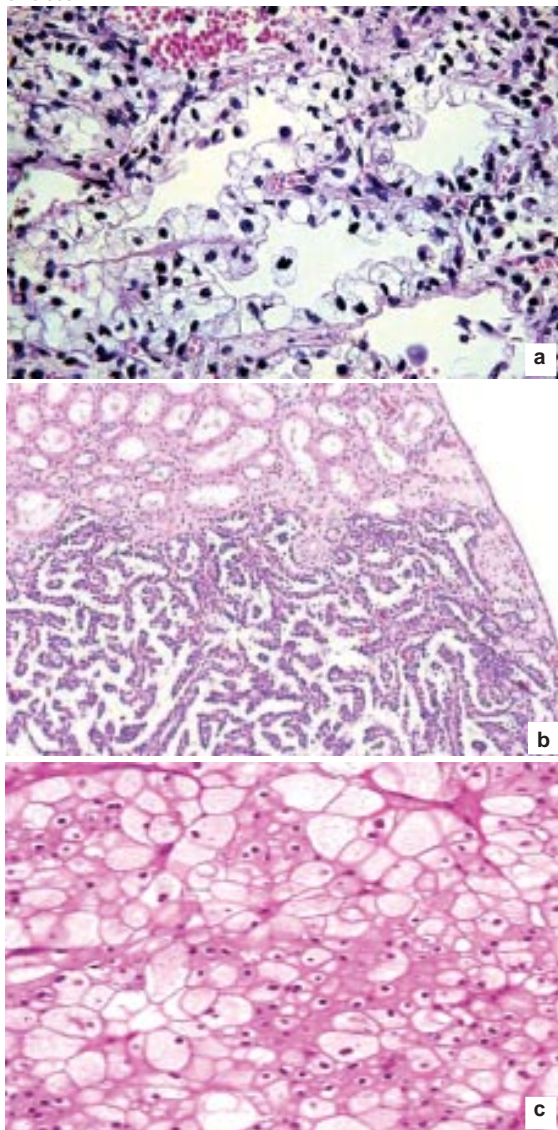
Los tumores de los conductos colectores de Bellini son raros pero muy agresivos, con 67% de los casos fallecidos a los 2 años del diagnóstico, y una mediana de supervivencia de 9 meses.^{87,88}

La diferenciación sarcomatoide, alguna vez reconocida como un subtipo diferente, se considera, de acuerdo con la clasificación de Heidelberg, como un componente que puede estar asociado a todos los tipos histológicos. Tiene impacto pronóstico negativo, una mediana de supervivencia de 9 meses y presentación metastásica en 77% de los casos. La figura 1 muestra cortes patológicos de los diferentes tipos histológicos (figura 1).

Grado

Existen varios sistemas de gradación nuclear, pero ninguno de ellos está libre de problemas para ser reproducido o respecto de la variabilidad entre observadores.^{9,89-92}

Figura 1. Carcinoma de células renales: a) de células claras; b) papilares, c) cromóforo.



El sistema de grados nucleares de Fuhrman⁹² es el más usado en Europa y América del Norte.⁹³ Es un sistema de cuatro niveles, basado en la morfología del núcleo y en la presencia del nucleolo. Varios artículos notifican la utilidad de este sistema para predecir la supervivencia específica al cáncer independientemente del estadio patológico.^{1,11,22,56,88} Su principal falla es su escasa capacidad para identificar diferentes resultados en las distintas categorías. En relación con las series de Fuhrman, la mayoría de los artículos publicados muestran una diferencia en la supervivencia específica al cáncer sólo confrontando algunas categorías, en particular tumores G1-2 contra G3-4,^{12,94,95} G1 contra G2 contra G3-G4,¹¹ o G1-G2 contra G3 contra G4.^{22,56,73,86,96}

Esta variabilidad podría deberse a una moderada concordancia entre observadores, y a la migración de grado imputable a la fijación tisular subóptima.^{93,97} Bretheau y col. informaron alta coincidencia entre diferentes patólogos en lo referido a grados nucleares. Todas las otras series publicadas no confirmaron estos datos, mencionan un acuerdo moderado entre observadores en sistemas de dos y cuatro niveles.^{12,89,98}

El papel del tipo histológico no está aún bien establecido. Los diferentes tipos pueden tener distintos pronósticos. Además, es difícil la comparación de grados entre los diferentes tipos histológicos. La UICC y el AJCC recomiendan asignar el grado nuclear sólo a los CCR convencional y papilar.^{93,94} Desgraciadamente, la mayoría de los artículos publicados no subdividen sus pacientes en diferentes tipos histológicos. En la tabla 5 se resumen las series más importantes en la literatura.

Ploidía del ADN

Di Silverio y col.⁹⁹ informaron diferentes progresiones de tumores localizados de acuerdo con la ploidía del ADN y estratificaron los datos para diferentes tamaños de tumor. Abou-Rebyeh y col.¹⁰⁰ hallaron diferentes riesgos de progresión, de acuerdo con la ploidía tumoral, y estratificaron los datos por estadio del tumor, con diferencias extraordinarias (6% contra 92% para T1-T2 contra 100% para T3).

Morfometría nuclear

La morfometría nuclear fue propuesta como factor pronóstico por Carducci y col., quienes informaron correlación entre el espectro de elipticidad y la supervivencia sin recurrencia tras el análisis multivariado.¹⁰¹ Otras series encontraron correlación entre otros parámetros morfométricos y la supervivencia sin recurrencia, pero esta información no fue significativa en análisis multivariados.^{102,103}

Marcadores moleculares

Varios marcadores moleculares fueron señalados como predictores del pronóstico en el CCR. Desgraciadamente, la investigación aún no demostró un nivel de precisión lo suficientemente alto. El grupo de trabajo N° 4 de la UICC y la AJCC asignaron la categoría III a la mayoría de los marcadores moleculares. Por ejemplo, la proliferación (fracción de fase S, PCNA), marcadores de apoptosis (p53, bcl-2, p21), factores de crecimiento, moléculas de adhesión celular, angiogénesis, factores de respuesta del huesped, genes de supresión tumoral, factores de resistencia, citoquinas y anomalías citogenéticas.

Los únicos marcadores moleculares que pertenecen a la categoría II son AgNORs y Ki67. Estudios recientes apoyan su valor pronóstico en análisis multivariados.^{30,103-105}

Nomogramas

Para mejorar el poder predictivo de cada factor pronóstico, varios investigadores de los principales centros urológicos estadounidenses trataron de combinarlos en sistemas integrados.

Catan y col., del Sloan-Kettering Cancer Center, desarrollaron un nomograma para predecir la probabilidad de recurrencia luego de la cirugía en 601 pacientes con CCR no metastásico tratados quirúrgicamente. Para ello, utilizaron los siguientes factores: síntomas al momento de la presentación (ausentes, locales o sistémicos), histología del tumor, tamaño tumoral y estadio TNM de 1997. El grado nuclear fue excluido porque su papel en los diferentes tipos histológicos no fue bien establecido.¹⁰⁶

Zisman, Pantuck y col., de la UCLA, desarrollaron un nomograma (UCLA Integrated Staging System [UISS]) en 661 pacientes de todos los estadios utilizando el estado general ECOG, el estadio TNM y el grado nuclear de Fuhrman. Se distinguieron cinco grupos con diferentes tasas de supervivencia específica al cáncer.^{107,108} Según los au-

tadores, este sistema debería proveer información adicional en comparación con la brindada por el TNM. Otro sistema de puntuación fue creado por la misma institución a partir de 173 pacientes con metástasis tratados con nefrectomía radical e IL-2, para predecir la supervivencia específica al cáncer. Con este objeto, se consideraron los siguientes elementos: estado nodal, síntomas constitucionales, localización de las metástasis, histología sarcomatoide y niveles TSH.^{109,110}

Frank y col., de la Clínica Mayo, proyectaron un modelo de predicción de supervivencia específica al cáncer como un sistema de puntuación en 1 801 pacientes tratados con nefrectomía radical para CCR claras convencional, utilizando estadio TNM, tamaño, grado y necrosis (SSIGN).⁵⁶

La aplicación rutinaria de estos modelos predictivos será posible sólo después de validaciones externas multicéntricas.

Conclusión

Los factores pronósticos clínicos y patológicos se analizaron en detalle. Los más importantes son los patológicos. Algunos elemen-

tos clínicos como el estado de rendimiento según la ECOG o la modalidad de presentación pueden ayudar al médico a distinguir aquellos pacientes que merecen atención particular en el tratamiento o el seguimiento. La investigación en el campo de los marcadores moleculares está en crecimiento, pero hasta hoy sólo se publicaron resultados prometedores. El más reciente avance en el campo de los factores pronósticos es la creación de sistemas integrados que podrían mejorar la precisión de la predicción en el pronóstico.

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

Los autores no manifiestan conflictos de intereses.



Más información en www.siicsalud.com

Preguntas habituales relacionadas con el uso de medicación psicotrópica en ancianos

College of Pharmacy, South Dakota State University, Brookings, EE.UU.



Jane R. Mort, Columnista Experta de SIIC
Professor of Clinical Pharmacy Geriatrics, College of Pharmacy,
South Dakota State University, Brookings, EE.UU.

Página del autor: www.siicsalud.com/des/des038/04521016a.htm

Abstract

Proper use of psychotropic medications in the elderly starts with a definition of inappropriate or appropriate practices. However, varying definitions have been found in explicit criteria (e.g., Beers criteria), implicit criteria (e.g., Medication Appropriateness Index), long-term care regulations, quality indicators, literature on under treatment of conditions, and guidelines. The psychotropic aspects of these definitions have been applied to elderly populations and have typically shown practices to be suboptimal. Causes of inappropriate prescribing include lack of consensus on the definition of inappropriate psychotropic medication use, a dearth of evidence that patient outcomes are affected by guideline implementation, physician characteristics (e.g., negative view of aging, feelings of futility in making a difference), and health care system aspects (e.g., use of multiple physicians, lack of reimbursement for pharmacists' clinical services, and formulary limitations). In addition, many variables may contribute to under treatment such as mental health stigma and atypical presentation. The key to influencing practice may lay in agreeing upon psychotropic medication prescribing standards that positively impact patient outcomes, assuring adequate practitioner education on the standards, and incorporating the standards into administrative systems.

Artículo completo en inglés: www.siicsalud.com/des/des038/04521016i.htm

Introducción

En la revista CNS Drugs,¹ recientemente se analizaron los aspectos referidos a la prescripción inadecuada de psicotrópicos en los ancianos. El presente artículo intenta resumir los puntos salientes del artículo publicado en CNS Drugs y debatir los acuerdos y

Resumen

El uso adecuado de medicación psicotrópica en ancianos comienza con la definición de las prácticas apropiadas y las inadecuadas. No obstante, se encuentran diversas definiciones basadas en criterios explícitos (por ej.: criterios de Beers), criterios implícitos (Índice de Medicación Adecuada [IMA]), regulaciones a largo plazo del cuidado de la salud, indicadores de calidad, literatura referida a la ausencia e insuficiencia de tratamiento de ciertas condiciones y en las guías. Las cuestiones relativas al uso de psicotrópicos en estas definiciones, adaptadas a poblaciones de sujetos ancianos, han demostrado típicamente que las prácticas están por debajo del nivel óptimo. Las causas de la prescripción inadecuada incluyen la ausencia de consenso de la definición del uso inadecuado de medicación psicotrópica, escasez de evidencia que considere que los efectos en los pacientes se vean afectados por la implementación de guías, las características de los médicos (por ej., conceptos negativos respecto del envejecimiento y sentimientos de que lo realizado en esa población sería en vano) y aspectos del sistema de salud (por ej., participación de múltiples profesionales, falta de reintegro por los servicios clínicos de los farmacéuticos y existencia de limitaciones a las formulaciones). Adicionalmente, numerosas variables pueden contribuir a la ausencia o insuficiencia de tratamiento; entre ellas, el estigma asociado a la salud mental y la presentación poco común. La clave para el estímulo de una oportuna indicación puede hallarse en el respeto por las normas de prescripción de medicación psicotrópica, que ejercen un efecto positivo en los pacientes, la garantía de una adecuada formación de los profesionales basada en las normas y guías y la incorporación de estos criterios en los niveles administrativos.

controversias habituales. Los cuatro aspectos consignados en ese artículo son: definición del uso apropiado e inapropiado de medicación psicotrópica, descripción de las características demográficas en relación con el uso inadecuado de medicación psicotrópica, un esbozo de los factores causales para la prescripción inadecuada y una revisión de los enfoques que influyen la prescripción.

Definición del uso inapropiado de medicación psicotrópica

El primer requerimiento para la determinación de las características de la prescripción inadecuada de psicotrópicos es la definición con claridad de su uso habitual.

Recepción: 5/1/2004 - Aprobación: 26/5/2004

Participó en la investigación: Rajender Aparasu, PhD, College of Pharmacy, South Dakota State University.

Enviar correspondencia a: Dr. Jane R. Mort, College of Pharmacy, South Dakota State University, Box 2202C, Brookings, South Dakota, 57007-0099 EE.UU.

Como se señaló en el artículo de CNS Drugs,¹ una prescripción inadecuada es a menudo descrita como la que presenta riesgos que exceden los beneficios.²⁻⁴

Los criterios de la medicación inapropiada pueden ser claros e inequívocos como los criterios creados por Beers y col.^{2,3} o por McCleod y col.,⁴ o más tácitos en esencia, como el Índice de Medicación Adecuada (IMA).^{5,6} Los criterios explícitos tienen la ventaja de presentar utilidad para el análisis de amplias bases de datos,⁷ pero su inflexibilidad limita la revisión del tratamiento con drogas, específico para cada paciente.⁶

Contrariamente, los criterios implícitos permiten una mejor consideración de las variables únicas para cada paciente,^{6,7} a pesar de que es más difícil la obtención de resultados válidos y confiables.⁶ Mientras que todos estos criterios fueron escritos para el uso de medicación en general, también están contenidos los agentes psicotrópicos. Los criterios que definen específicamente el uso apropiado de medicación psicotrópica para el cuidado de la salud en el largo plazo se implementaron en los Estados Unidos por intermedio de las regulaciones OBRA.⁸

A pesar de que la variedad de criterios inapropiados puede parecer confusa, existen algunas características comunes. Por ejemplo, los criterios de Beers y col.,² de McCleod y col.⁴ y OBRA,⁸ enfatizan todos el uso de benzodiazepinas de vida media prolongada, amitriptilina y doxepina.

Los criterios de Beers fueron examinados nuevamente en 2003 por Fick y col.⁹ Los criterios que incluyeron las medicaciones psicotrópicas fueron modificados con la supresión de cuatro criterios y el agregado de diecisiete (tabla 1). Entre los criterios agregados referidos a psicotrópicos, cinco de ellos fueron variables independientes de la enfermedad y doce fueron dependientes de la enfermedad. El mayor número de criterios dependientes de la enfermedad representa el intento por la adaptación de los criterios a las características individuales de los pacientes.

Existe asimismo un nuevo intento para la identificación de indicadores de calidad de la morbilidad evitable relacionada con drogas (MRDE) en los ancianos^{10,13} (tabla 2). Este enfoque asocia los eventos patológicos a ciertas modalidades de asistencia (MA) y, así, relaciona procesos^{10,13} (tabla 2) con efectos. Diferentes grupos de indicadores de la MRDE se crearon en los Estados Unidos,¹⁰ Canadá¹³ y en el Reino Unido^{11,12} y ponen de relieve las características del uso

particular de la medicación en cada país. Los indicadores de la MRDE del Reino Unido¹¹ no incluyen medicamentos psicotrópicos, mientras que los de Estados Unidos,¹⁰ Canadá¹³ y los proyectos iniciales del Reino Unido¹² incluyen once, siete y dos criterios referidos a la utilización de medicación psicotrópica, respectivamente. Estos indicadores pueden ser utilizados en forma retrospectiva o prospectiva para la evaluación de la terapia con drogas.¹³

Los indicadores de calidad, además, se establecieron para las prestaciones de atención a largo plazo en los Estados Unidos.^{14,15} Estos indicadores permiten la identificación de las preocupaciones relacionadas con la atención de la salud y la comparación de estas características con las de otros servicios. Estos indicadores incluyen la mayor parte de las medicaciones psicotrópicas (por ej., antipsicóticos, antidepresivos).¹⁵ Si bien este enfoque no identifica procesos de contribución, señala áreas de preocupación.

Aun cuando la evaluación de las prácticas de prescripción basadas en criterios explícitos es extremadamente valiosa, investigadores y médicos no deben perder de vista otros aspectos de importancia como las condiciones asociadas con la ausencia o la insuficiencia de tratamiento.^{16,18} La falta de tratamiento en el nivel esperado no está contemplada en los criterios de Beers^{2,3} o de McCleod y col.,⁴ sin embargo, ésta fue identificada como una preocupación significativa en la población de edad avanzada.^{16,17} Desde el punto de vista de la salud mental ha sido bien reconocido que la depresión se trata en forma insuficiente.^{16,19} Algunas investigaciones determinaron que el uso de medicación antidepresiva se incrementó en la población de edad avanzada,^{20,21} aumento que puede representar una respuesta positiva a la preocupación por el tratamiento insuficiente de la depresión. El análisis del uso inapropiado de la medicación debiera incluir la revisión de las condiciones de salud mental no tratadas o inadecuadamente tratadas en la población anciana.

Numerosos indicadores de MRDE consignan alguna forma de ausencia de tratamiento,^{10,11,13} pero solamente los indicadores de calidad de la atención a largo plazo incluyen el uso insuficiente de medicación psicotrópica.¹⁵ Se debe notar que ha existido cierto debate referido a si la ausencia de tratamiento (por ej., falta de tratamiento de una condición) es de todas formas una MRDE.¹¹ El tema de la ausencia e insuficiencia de tratamiento es un aspecto de importancia para considerar, si se establece un grupo de indicadores de MRDE para las medicaciones psicotrópicas.

Recomendaciones

La utilización de una definición detallada del tratamiento psicotrópico apropiado y no apropiado es deseable para la mejor comprensión de los hábitos de prescripción. No obstante, una definición detallada no se crea con facilidad, dada la cantidad amplia de investigaciones publicadas,²² la ausencia de hallazgos de estudios en determinadas áreas (por ej., eficacia de la medicación antipsicótica para el control de comportamientos asociados con la demencia),²³ o en la población de edad avanzada²⁴ y debido al advenimiento de nuevos medicamentos psicotrópicos.²² En respuesta a este tipo de temas se desarrollaron las guías^{22,25} a fin de "informar e influir" el ejercicio de la profesión pero, además, para la reducción de la prescripción inadecuada.²²

Las guías pueden constituir recomendaciones (por ej., Recomendaciones en esquizofrenia del Grupo de Investigación de Efectos en los Pacientes), guías para el ejercicio profesional desarrolladas de forma característica por organizaciones, algoritmos que ofrecen un enfoque gradual de tratamiento y guías realizadas por un consenso de expertos, que ofrecen claridad cuando la literatura no es definitiva para el tratamiento.²² Existe un amplio número de guías disponibles y estas recomendaciones a menudo comprenden estados de enfermedad similares.^{26,27} Por otro lado, la calidad de las recomendaciones ha sido considerada poco firme.²⁷ En respuesta a esto último, la Conferencia sobre la Estandarización de las Recomendaciones desarrolló una lista de verificación para ordenar la confección de las guías.²⁷ Algunas guías de salud mental son específicas para población de edad avanzada (por ej., Consenso del Panel de Expertos [CPE], para el tratamiento de la depresión en pacientes ancianos), las cuales mejoran su utilización en esta población específica.²⁸ Mientras que el uso de guías para la identificación del tratamiento adecuado e inadecuado es deseable,

Tabla 1. Criterios 2002, referidos a medicamentos psicotrópicos, modificados de los Criterios de Beers 1997

Criterios suprimidos de los Criterios 1997	
Dependientes de la enfermedad	
<i>Enfermedad</i>	<i>Medicación</i>
EPOC	Hipnóticos sedantes
Síncope o caídas	Benzodiazepinas de acción prolongada
Insomnio	Desipramina
Insomnio	ISRS
Criterios agregados a los Criterios 1997	
Independientes de la enfermedad	
Anfetaminas (exclusión de metilfenidato o anorexígenos)*	
Anfetaminas y medicamentos anorexígenos	
Fluoxetina diaria	
Mesoridazina	
Tioridazina	
Dependientes de la enfermedad	
<i>Enfermedad</i>	<i>Medicación</i>
Anorexia y desnutrición; deterioro cognitivo	Estimulantes del SNC
Anorexia y desnutrición	Fluoxetina
Deterioro cognitivo	Barbitúricos
EPOC; control inadecuado del estrés	Benzodiazepinas acción prol.
Depresión	Benzodiazepinas acción prol.
Obesidad	Olanzapina
Enfermedad de Parkinson	Antipsicóticos convencionales
Enfermedad de Parkinson	Tacrina
Alteración convulsiva	Bupropión
Síncope y caídas; control inadecuado del estrés	Antidepresivos tricíclicos
Síncope o caídas	(imipramina, doxepina, amitriptilina)
	Benzodiazepinas de acción corta o intermedia
Síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética	ISRS

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; ISRS: inibidores selectivos de la recaptación de serotonina; SNC: sistema nervioso central.

* Estos grupos difieren en el motivo por el que se incluyen como medicamentos potencialmente inadecuados.

Tabla 2. Indicadores de morbilidad evitable relacionada con drogas que incluyen medicamentos psicotrópicos.

Efectos	Modalidades de asistencia (MA)
Estados Unidos 10	
1. Emergencias/consulta hospitalaria por depresión y/o incremento de dosis de antidepresivos	1a. Historia/diagnóstico de depresión 1b. Benzodiazepinas de acción prolongada
2. Caídas y/o fracturas óseas	2a. Antidepresivos tricíclicos
3. Insuficiencia renal aguda y/o insuficiencia	3a. Litio 3b. Nitrógeno ureico/creatinina sérica no realizada por lo menos cada 3 meses
4. Exacerbación bipolar y/o consulta al hospital o en emergencias por alteración bipolar	4a. Antecedentes/diagnóstico de alteración bipolar 4b. Litio 4c. Nivel de litio, no realizado por lo menos cada 3 meses
5. Visita al hospital/Emergencias por depresión y/o incremento en la dosis de antidepresivos	5a. Historia o diagnóstico de depresión
6. Caídas o fractura ósea	5b. Barbitúricos
7. Toxicidad por litio	6a. Ansiolíticos - Hipnóticos de vida media prolongada 7a. Litio 7b. Nivel de litio no realizado por lo menos cada mes
8. Emergencias/visita al hospital por hipotiroidismo	8a. Uso de litio por un período de por lo menos 6 meses 8b. TSH no realizada por lo menos cada 6 meses
9. Retención urinaria aguda	9a. Historia / Diagnóstico de vejiga atona, secundaria a diabetes 9b. Imipramina
10. Insuficiencia respiratoria aguda	10a. Historia / Diagnóstico de EPOC grave 10b. Benzodiazepinas de acción intermedia a prolongada
11. Caídas o fracturas óseas	11a. Medicamentos antipsicóticos
Canadá 13	
1. Visita a médico/emergencias/hospital por confusión aguda luego del inicio de "neuroléptico mayor"	1a. ³ 75 años 1b. Síntomas de Parkinson 1c. Deterioro cognitivo leve 1d. Agitación leve a moderada en el atardecer 1e. Medicación iniciada con neuroléptico (p.ej.: haloperidol)
2. Visita a médico/emergencias/hospital por aumento de la confusión y sedación en relación con dosis elevadas de risperidona	2a. ³ 75 años 2b. Diagnóstico de demencia 2c. Agitación 2d. Risperidona 1mg iniciada
3. Visita a médico/emergencias/hospital por pérdida de la movilidad/síntomas de Parkinson relacionados con el uso de risperidona a largo plazo, sin seguimiento	3a. ³ 75 años 3b. Demencia leve 3c. Hospitalización anterior por delirio por lo menos 6 meses atrás 3d. Risperidona iniciada en la hospitalización por agresión física. 3e. Continuación del tratamiento con risperidona luego del alta sin seguimiento
4. Consulta en emergencias/hospital por caídas relacionadas con el uso de benzodiazepinas de acción prolongada	4a. Benzodiazepinas de acción prolongada
5. Consulta en emergencias/hospital o a servicios de LTC por caídas y fractura de cadera relacionado con dosis elevadas de benzodiazepinas	5a. Benzodiazepinas de acción prolongada
6. Consulta a emergencias/hospital o a servicios de LTC por caídas y fractura de cadera relacionado con dosis elevadas de benzodiazepinas	5b. Sin evaluación del riesgo de caídas 6a. Benzodiazepinas 6b. Dosis diaria elevada
7. Consulta al médico/emergencias/hospital por confusión aguda relacionada con múltiples medicamentos psicotrópicos	7a. Múltiples medicamentos psicotrópicos
Reino Unido 2002 (12)	
1. Caídas o fractura ósea	1a. Ansiolíticos - Hipnóticos de vida media prolongada
2. Retención urinaria aguda	2. Imipramina con historia/diagnóstico de vejiga atona secundaria a diabetes
Reino Unido 2003 (11)	
Ninguno	

Criterios referidos a MA que incluyen medicaciones anticolinérgicas no fueron incluidos, si bien algunas medicaciones psicotrópicas presentan actividad anticolinérgica.

éste puede estar limitado por la ausencia de instrucciones claras²² y la necesidad de una información más amplia en la población evaluada.

Aspectos demográficos del uso inadecuado de medicación psicotrópica

El artículo publicado en CNS Drugs advierte que los estudios correspondientes a los criterios de Beers y col., de 1997, demostraron que entre el 9.4% y el 27.0% de la población anciana recibió una medicación psicotrópica inadecuada^{1,29-31} (suponiendo que no hubo superposición entre los pacientes que recibieron medicación psicotrópica inadecuada).^{29,31} De forma similar, el 27.2% de las consultas médicas en las que se indicó medicación psicotrópica, incluyeron medicación psicotrópica inadecuada.³²

Estudios publicados recientemente muestran que los medicamentos psicotrópicos inadecuados son indicados en 6.1% a 7.0% de los pacientes ancianos (suponiendo que no haya superposición entre los pacientes respecto de los medicamentos psicotrópicos inadecuados).^{33,34} A pesar de que estos estudios fueron presentados más recientemente, la información obtenida por la recopilación de los datos actuales (por ej., 1996-1998)^{33,34} coincide con los resultados comunicados en el artículo publicado en CNS Drugs (por ej., 1989-1997).²⁹⁻³¹ Debido a esto, el giro de los acontecimientos no puede ser determinado, pero esta información ofrece una amplia descripción del uso de medicación psicotrópica inadecuada.

Los investigadores hallaron, con el uso del IMA, en el marco de las comisiones de expertos, que las medicaciones psicotrópicas fueron indicadas de forma más adecuada que otras categorías de medicaciones y una mayor proporción de medicamentos

psicotrópicos fue considerada como medicamentos de alto riesgo.³⁵ La conclusión fue que los medicamentos con riesgo mayor se asociaron con formas de prescripción más adecuadas.

Las recomendaciones de tratamiento han sido adaptadas al ejercicio profesional para la evaluación de las prescripciones.^{22,36,37} Un estudio utilizó un algoritmo para el uso de benzodiazepinas en pacientes hospitalizados ancianos en el Reino Unido y en Gales.³⁶ Las tasas elevadas del uso inadecuado de benzodiazepinas (65%) fueron identificadas y relacionadas principalmente con la ausencia de un motivo correcto para su suministro. En los últimos tiempos, investigadores analizaron el tratamiento de 63 ancianos con depresión, identificados con el uso de las Guías de Tratamiento confeccionadas por el Consenso del Panel de Expertos, referidas a la depresión en el anciano y según las Guías para la depresión mayor,³⁷ de la *American Psychiatric Association* (APA). El estudio utilizó la Red de Investigaciones Aplicadas de la APA, conformada por psiquiatras pertenecientes a la APA. En relación con la información suministrada por los investigadores se concluyó que las actividades profesionales generalmente se ajustaron a las recomendaciones de las guías de tratamiento. No obstante esto, los investigadores informaron que el 11% de la muestra recibió un antidepresivo aminotricíclico terciario y al 43% se le indicó benzodiazepinas, productos no admitidos en los lineamientos de las guías.

Es interesante destacar que la parte de las regulaciones OBRA de los Estados Unidos⁸ correspondiente a los neurolepticos fue el fundamento para un estudio que examinó las prescripciones en una amplia muestra de sujetos de un hogar para ancianos en el Reino Unido.³⁸ Los resultados indicaron que el 17.8% de

los allí residentes recibieron medicación neuroléptica apropiada y la indicación de terapia inadecuada estaba característica-mente relacionada con dos o más causas.

Uso inadecuado de medicación psicotrópica

El artículo de CNS Drugs identificó múltiples variables que pueden ser responsables de la continuidad de la prescripción¹ inadecuada de medicación psicotrópica. Para considerar en primer lugar, la terapia inadecuada puede no corresponder a todos los profesionales^{1,2,5} y por ende no será imitada por todos los que prescriben. Los aspectos médicos que pueden aumentar el problema incluyen la falta de reconocimiento respecto de las medicaciones que son inadecuadas,¹ el deseo de evitar la inestabilidad de las condiciones del paciente,³⁹ la influencia persistente del médico que prescribió inicialmente el medicamento,⁴⁰ la existencia de conceptos negativos respecto del proceso de envejecimiento⁴¹ o el sentimiento de que es poco lo que puede hacerse para la solución de una problemática tan difícil.⁴¹ El escenario de atención de la salud puede influir en el uso de medicación inapropiada por la participación de numerosos médicos,⁴² el costo más reducido de las alternativas inadecuadas⁴³ y las políticas administrativas (por ej., reintegro insuficiente de las evaluaciones farmacéuticas o limitaciones en las formulaciones.¹ Finalmente, los pacientes pueden requerir una droga si sienten que es necesaria o si han desarrollado una dependencia física a la medicación.

Las causas del tratamiento insuficiente de los trastornos de la salud mental son elementos de importancia. El análisis de la literatura sugiere que el costo puede ser un factor que conduce al tratamiento insuficiente. Los investigadores hallaron que los ingresos elevados y la cobertura de las prescripciones estaban asociados en los pacientes para la obtención de mayor número de medicaciones.²⁴ Adicionalmente, existe la posibilidad de que el sistema gerenciado de atención o los administradores de farmacias provean cobertura insuficiente si esta alternativa entra en conflicto con los objetivos financieros del sistema.²⁴ No se espera que el tratamiento de las alteraciones de la salud mental sea una excepción a esta filosofía, en caso de que ocurra.

El ejemplo de la depresión permite la observación de que el tratamiento insuficiente se incrementa. En primer término, el paciente anciano puede no solicitar asistencia para una enfermedad referida a la salud mental (por ej., depresión) debido al estigma percibido frente a las preocupaciones referidas a la salud mental⁴⁴⁻⁴⁶ o bien por la sensación del paciente de que la depresión es parte natural del proceso de envejecimiento.²⁸ En el caso de que el paciente concorra al médico con complicaciones somáticas relacionadas con la depresión, es probable que este trastorno no sea reconocido como depresión.²⁸ En el tratamiento de la depresión el médico puede no dosificar adecuadamente la medicación antidepressiva, por la posibilidad de efectos adversos.¹⁹ En conclusión, el paciente anciano puede no continuar la terapia debido al estigma asociado a la depresión.⁴⁷ Los intentos para influir en el tratamiento insuficiente de las alteraciones de la salud mental deben tener en consideración estos factores.

Temas específicos relacionados con las guías

Las guías no están implementadas de manera uniforme. Esto puede estar relacionado en parte con la pregunta respecto de si su implementación establece efectivamente una diferencia en la salud de los pacientes.⁴⁸ Mientras que existen aproximadamente 2 500 guías clínicas de atención, un análisis reciente de estudios que investigan las consecuencias en los pacientes debidas a la utilización de las guías, determinó que solamente 13 cumplieron con la evaluación de criterios (por ej., diseño de tipo aleatorizado o cuasi experimentales, escenario de atención primaria, medición de efectos clínicos).⁴⁸

En cinco de estos estudios se evidenció una diferencia significativa en los efectos en los pacientes, secundaria a la utilización de las guías; sin embargo, esto solo fue verdadero para una parte de la muestra y los cambios fueron pequeños. Los autores concluyeron que en la actualidad existe escasa evidencia para sostener la hipótesis de que las guías mejoran los efectos en los pacientes. De todas formas, la falta de observación de resultados significativos puede haberse debido a la falta de validez de las guías (9/13 estudios, utilizaron guías desarrolladas localmente), a limitaciones existentes en los diseños de investigación (solamente dos estudios presentaron un diseño adecuado para la producción de efectos

confiables) y los efectos seleccionados pueden no corresponder a los mejores determinantes de efectividad.⁴⁸ En relación con lo delineado por Hayward,⁴⁹ se deben tomar medidas de extremo cuidado en el diseño de estudios futuros para la determinación del efecto de la implementación de guías complejas.

El artículo publicado en CNS Drugs analiza los intentos realizados para influir las prácticas de prescripción.¹ Estos pueden ser descritos en general como educativos o administrativos. El enfoque educativo está centrado en la influencia a las decisiones de los profesionales que prescriben los medicamentos por medio del intercambio de información. Este enfoque incluye presentaciones educativas o sesiones personalizadas.⁵⁰

Los métodos administrativos buscan influir en las indicaciones por la modificación de las políticas y procedimientos. Ejemplo de esto son los programas de evaluación de los protocolos de drogas, regulaciones (regulaciones en la atención a largo plazo [OBRA]) o requerimientos para las consultas realizadas por farmacéuticos.¹

Los avances en la tecnología permiten que los programas de computación inviten al profesional a examinar las medicaciones que no coinciden con las recomendaciones actuales o las guías y ofrezcan sugerencias para evitar estas indicaciones a la hora de la prescripción.¹⁶ Según señalan Mellman y col.,²² las prácticas profesionales que no se ajustan a las guías no siempre deben ser juzgadas como inapropiadas, pero sí evaluadas con más detenimiento para la confirmación de que esta situación específica justifica la divergencia con las guías.

La implementación de las guías requiere ser adecuadamente organizada. En varias situaciones la simple distribución de las recomendaciones no alcanzó ningún efecto.⁵¹ El enfoque óptimo más apropiado para la implementación de las guías incluye un "lanzamiento promocional".⁵¹ Adicionalmente, los médicos deben ser entrenados para el uso de las guías y se les debe ofrecer un adecuado seguimiento.⁵¹

Además, los aspectos administrativos, así como la cultura o las características del personal, han ejercido influencia en la implementación de las regulaciones.⁵² La investigación mostró que las instituciones con una "cultura centrada en el médico residente" y con mayor proporción de personal administrativo fueron más condescendientes con las regulaciones OBRA (mayor disminución en el uso de antipsicóticos.⁵² Esta investigación refuerza la necesidad de consideración de todos los factores que influyen la implementación y el desarrollo de un enfoque multifacético, para lograr el éxito.

Conclusión

La definición del uso inapropiado y uso adecuado de medicación psicotrópica en el anciano necesita una redefinición e incluye criterios explícitos, criterios implícitos, regulaciones de la atención a largo plazo, indicadores de calidad, literatura relacionada con el tratamiento insuficiente y guías o recomendaciones. La aplicación de estas normas en diferentes escenarios comprueba la existencia de prácticas por debajo del nivel óptimo. Las causas de estas prácticas comprenden la falta de consenso de la definición del uso apropiado e inadecuado de medicación psicotrópica, escasa evidencia de que los efectos en los pacientes se vean afectados positivamente por la implementación de las guías, características de los médicos y aspectos relacionados con el sistema de atención de la salud. Asimismo, el tratamiento insuficiente puede ser la consecuencia de factores diversos como el estigma de la salud mental y la presentación poco característica de ciertas enfermedades como la depresión. La clave para la influencia de estas prácticas puede hallarse en el acuerdo con las normativas de prescripción referidas a la medicación psicotrópica que genera un efecto positivo en los pacientes, la garantía de una educación adecuada a los profesionales basada en las guías y la incorporación de estos criterios en los procedimientos administrativos.

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

Los autores no manifiestan conflictos de intereses.



Más información en www.siicsalud.com

Proponen mejorar el seguimiento de los pacientes con hipercolesterolemia familiar

(especial para SIIIC © Derechos reservados)



Entrevista exclusiva a

Merel C. van Maarle

Especialista en Genética Clínica

Institución: Centro Médico Académico, Universidad de Amsterdam, Amsterdam, Países Bajos.

La doctora Van Maarle confirmó que, si bien el programa de rastreo holandés es eficaz para detectar a los pacientes con hipercolesterolemia familiar, sus resultados se ven empobrecidos por el inadecuado seguimiento posterior de los casos. La experta propone mejorar el tratamiento brindado a los afectados.

Los resultados de un programa de rastreo activo para la hipercolesterolemia familiar se ven opacados por el inapropiado seguimiento de los pacientes, según observó la doctora Merel van Maarle. La especialista comentó este hallazgo en una entrevista exclusiva con SIIIC. Desde 1994 se desarrolla en los Países Bajos un programa de rastreo de la hipercolesterolemia familiar. Los casos detectados son seguidos posteriormente por sus médicos personales. La doctora Van Maarle y sus colegas evaluaron la calidad del tratamiento posterior de estos pacientes.

Para ello entrevistaron a 215 individuos, mayores de 18 años, identificados en el programa entre marzo y septiembre de 1998. Entre ellos se incluían casos anteriormente no detectados, y casos confirmados con el procedimiento. Las entrevistas se llevaron a cabo 18 meses después del diagnóstico.

Las respuestas brindadas por los pacientes mostraron que la mayoría de ellos no estaba recibiendo el tratamiento adecuado, explicó la doctora van Maarle. Los resultados clínicos eran insuficientes en el 45% de los casos; el 35% de los pacientes presentaba hipercolesterolemia, el 16% no recibía estatinas, y el 24% fumaba.

La doctora van Maarle explicó a SIIIC estos resultados, y cómo podrían mejorarse.

Anteriormente, la experta ha publicado trabajos de investigación en las revistas *British Medical Journal*, *Journal of Epidemiology and Community Health* y *Community Genetics*.

¿Podría describir este programa de rastreo para la hipercolesterolemia familiar?

El programa de rastreo holandés se acerca en forma activa a los familiares en primer y segundo grado de los pacientes índice (es decir, aquellos con hipercolesterolemia familiar diagnosticada y con una mutación conocida). La Fundación para el Rastreo de la Hipercolesterolemia Hereditaria (conocida por su acrónimo en idioma holandés, StOEH) es la responsable de esta investigación de descendencia ("rastreo en cascada").

Si los familiares obtienen resultados positivos en las pruebas, sus parientes en primer y segundo grado son contactados para ofrecerles la realización de la prueba, y así sucesivamente. En el caso de los familiares, no se realiza el rastreo de todas las mutaciones, sino solamente el de la mutación encontrada en el paciente índice.

En este programa no se llevan a cabo determinaciones de la colesterolemia. Todos los resultados son comunicados a los participantes por correo. Los que obtienen resultados positivos reciben dos cartas adicionales: una dirigida a él o ella, con la recomendación de consultar a su médico general, y una para este profesional, invitándolo a derivar a su paciente a una clínica de lípidos. Este procedimiento requiere que las personas con resultados positivos tomen la iniciativa de buscar seguimiento médico.

¿Cuáles eran las características iniciales de los casos identificados y de los confirmados incluidos en su investigación?

El 45% de los pacientes era de sexo masculino. Los casos confirmados tenían más edad que los casos nuevos identificados (en promedio, 48.2 y 38.9 años, respectivamente), tenían concentraciones mayores de colesterol plasmático (en los casos en los cuales se conocía este parámetro los promedios fueron de 10.7 y 6 mmol/l), y presentaban más a menudo "otra enfermedad crónica" (60% contra 39%). Además, los casos confirmados en este programa tenían al menos un familiar con enfermedad cardiovascular (50% contra 32%), y muertes prematuras por causas cardiovasculares en la familia (21% contra 5%). En todas estas comparaciones, el valor de p fue menor de 0.05.

Ustedes informaron que estos pacientes no estaban recibiendo el seguimiento apropiado. ¿Cómo se explica este hecho?

Las recomendaciones de las guías de procedimiento para la hipercolesterolemia en las personas con esta alteración no se siguen estrictamente. Los dos factores principales que influyen en la calidad

de la evolución clínica son las concentraciones de colesterol y el consumo de tabaco.

No hay dudas de que es necesario poner un mayor énfasis en el cumplimiento de las guías de procedimiento vigentes, ya que la justificación del rastreo es cuestionable si el control posterior del riesgo es escaso.

Las bases del control inadecuado del riesgo pueden tener dos orígenes: en el paciente o en el médico. La reducción del riesgo fácilmente escapa de la atención si ninguno de los médicos involucrados en el cuidado posterior al rastreo está definido como un cuidador "primario".

Un factor crítico en este contexto es el procedimiento para la comunicación de los resultados de la prueba. El programa holandés de rastreo de la hipercolesterolemia familiar, a propósito, no incluye el tratamiento o el seguimiento de los casos detectados, dejando sin definir la responsabilidad de la integridad del procedimiento de vigilancia. En otros programas de rastreo similares, el médico general o el especialista clínico tiene una responsabilidad continua, lo cual ofrece un modelo para mejorar el programa de rastreo de la hipercolesterolemia familiar.

Los factores relacionados con el paciente no pueden descartarse. La hipercolesterolemia puede persistir debido a la dificultad para normalizar las concentraciones de colesterol o a las dosis inapropiadas de estatinas. Sin embargo, nuestros datos no mostraron una relación entre la calidad de la terapéutica y los niveles más elevados de este parámetro antes del tratamiento (cuando eran conocidos). La elevada prevalencia de personas que continuaban fumando (24%) es preocupante desde el punto de vista clínico. Esta prevalencia es apenas un poco menor que la de la población general holandesa; nosotros suponemos que podrían estar relacionados factores psicológicos del paciente. Ya que aun los pacientes con enfermedad coronaria crónica manifiesta se resisten a dejar de fumar, y ya que el tratamiento con estatinas podría brindar un sentimiento falso de seguridad y resultar en una "compensación" de los riesgos, los pacientes con hipercolesterolemia familiar asintomáticos, desde nuestro punto de vista, deberían ser el blanco de los esfuerzos preventivos, teniendo conciencia de que esto puede llevar mucho tiempo.

¿Cómo podría mejorarse el tratamiento de estos pacientes?

Aún puede y debe lograrse una mejoría considerable de los resultados de estos tratamientos, para mantener la atención de los pacientes a la altura de los estándares actuales.

Esto puede lograrse reforzando el cumplimiento de las guías de procedimiento utilizando estrategias de implementación (por ejemplo, la educación de los médicos y el monitoreo del proceso de seguimiento), y con un cambio o extensión del programa actual de rastreo, con respecto al seguimiento de los pacientes con resultados positivos.

Podría brindarse, por ejemplo, un seguimiento más activo a los pacientes con hipercolesterolemia familiar si el programa de rastreo se extendiera al ámbito clínico. Entonces los resultados de la prueba podrían ser comunicados a una clínica de atención externa especializada, donde también se concentraría el tratamiento de los pacientes con esta enfermedad.

¿Qué estudios posteriores planean realizar sobre este tema?

Actualmente estamos evaluando el programa de rastreo existente, y estamos asesorando al Consejo de Sanidad holandés. Hasta una nueva decisión de éste, no se planean nuevos estudios sobre este tema.





Las versiones completas de los trabajos de Papelnets SIIC pueden consultarse libremente, hasta el 31 de octubre de 2005, en las páginas de www.siiic.info que se indican al pie de cada resumen.

Los logotipos que acompañan los títulos son publicados por solicitud expresa de los autores y de las instituciones participantes en los estudios.

Consumo alimentar e sua influência nos níveis de colesterol sérico



Nélida Schmid Fornés, Columnista Experta de SIIC
Institución: Universidade Federal de Goiás - Faculdade de Nutrição, Goiânia, Brasil

O potencial da dieta em aumentar níveis de colesterol sérico e promover aterosclerose está diretamente relacionado com o seu conteúdo de colesterol e gordura saturada. O propósito deste estudo foi identificar a associação entre a frequência de consumo alimentar e níveis séricos de colesterol. Trata-se de um estudo transversal, em uma amostra representativa de 1 045 adultos de ambos os sexos, de 20 anos ou mais, residentes no Município de Cotia, São Paulo, Brasil. As variáveis estudadas foram: consumo de alimentos através da frequência de consumo alimentar, o nível de colesterol sérico, e outras variáveis. Foi elaborado modelo de regressão linear múltipla (*step-wise-forward*) para colesterol total ajustado por: idade, sexo, índice de massa corpórea, relação cintura quadril, nível educacional, renda familiar, atividade física, tabagismo, etilismo. Os consumos de: carnes de aves, carne bovina, carne suína, vísceras e carnes processadas, ovos e leite e derivados foram associados positiva e significativamente com os níveis de colesterol total em: 15.5; 14.0; 10.6; 17.1; 8.2 e 7.2 mg/dl, respectivamente. O consumo de frutas e hortaliças foi associado inversa e significativamente com os níveis de colesterol total em -8.2 e -5.5 mg/dl, respectivamente. Os hábitos alimentares contribuem para as variações na concentração dos lipídios séricos, redução nos riscos para doenças cardiovasculares pode ser alcançadas por meio de hábitos alimentares saudáveis.

Artículo completo: www.siiic.info/saludiciencia/134/129.htm
Extensión aproximada: 11 páginas

Componente infeccioso en la etiología de los tumores cerebrales en la infancia

Richard McNally, Columnista Experto de SIIC
Institución: Cancer Research UK Paediatric & Familial Cancer Research Group, Manchester, Reino Unido

Antecedentes: Se ha propuesto un probable papel de las infecciones en la etiología de los tumores del sistema nervioso central (SNC) en la infancia. Diversos virus se relacionaron con los tumores del SNC en los animales y en un pequeño número de estudios se encontró esta asociación en la infancia. Además, hay algunas pruebas de la existencia de inclusiones del genoma viral en las células neoplásicas de los tumores del SNC en la población pediátrica. **Materiales, métodos y resultados:** Se llevaron a cabo tres ensayos descriptivos sobre la incidencia de los tumores del SNC en la infancia con datos de alta calidad, en una zona del noroeste de Inglaterra. Estos estudios se centraron en la agrupación espacio-temporal y la variación estacional, la agrupación espacial y la variación geográfica y las tendencias temporales. En cuatro casos de astrocitoma y ependimoma se encontró agrupación espacio-temporal y variación estacional. Si bien no se observó un agrupamiento espacial o variación geográfica, recientemente se encontraron aumentos temporales en la incidencia de astrocitoma pilocítico, tumores neuroectodérmicos primitivos y gliomas mixtos. **Conclusiones:** Las pruebas provenientes de los estudios epidemiológicos descriptivos del noroeste de Inglaterra son compatibles con el papel de las infecciones en la etiología de ciertos tumores del SNC en la infancia, principalmente astrocitomas y ependimomas. La identidad de los candidatos infecciosos y los mecanismos de acción aún no se han dilucidado.

Artículo completo: www.siiic.info/saludiciencia/134/130.htm
Extensión aproximada: 7 páginas

Actividad antifúngica del sertaconazol ante hongos dermatofitos de origen clínico



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

La actividad antifúngica del sertaconazol fue determinada frente a un total de 309 aislamientos clínicos de hongos dermatofitos pertenecientes a 11 especies, por medio del método estandarizado basado en el protocolo M38-P del *National Committee for Clinical Laboratory Standards* para hongos filamentosos. No obstante, se introdujeron algunas modificaciones relativas a las variables experimentales, como temperatura (28°C vs. 35°C) y tiempo de incubación (4-10 d vs. 21-74 h). El sertaconazol fue activo ante todos los aislamientos de hongos dermatofitos de importancia clínica estudiados. La media geométrica general de las CMI fue de 0.21 µg/ml con un rango de 0.01-8 µg/ml. La CMI₅₀ y la CMI₉₀ son de 0.25 y 1 µg/ml, respectivamente. El sertaconazol fue especialmente activo ante *Epidermophyton floccosum*, *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton tonsurans* y *Microsporium canis* (medias geométricas de 0.08; 0.13; 0.13 y 0.19 µg/ml, respectivamente). *Microsporium audouinii* mostró la más alta sensibilidad (media geométrica 0.59 µg/ml). Considerando las CMI₅₀ y CMI₉₀ estas diferencias fueron significativas a favor de la actividad antifúngica desarrollada por el sertaconazol ante *E. floccosum* (0.06 y 0.5 µg/ml, respectivamente). Se encontraron diferencias significativas ($p < 0.05$) entre sertaconazol y fluconazol. El sertaconazol presentó gran actividad frente a un numeroso grupo de aislamientos que se caracterizaron por tener baja sensibilidad al fluconazol. Mientras la CMI₅₀ y la CMI₉₀ fueron de 0.5 y 1 µg/ml, respectivamente, para el sertaconazol, fueron ≥ 16 µg/ml para fluconazol. No se aislaron cepas resistentes a sertaconazol, al contrario de lo sucedido para fluconazol (8 aislamientos con CMI ≥ 32 µg/ml pertenecientes a *E. floccosum*, *M. audouinii*, *T. interdigitale*, *T. mentagrophytes* y *T. rubrum*).

Artículo completo: www.siiic.info/saludiciencia/134/131.htm
Extensión aproximada: 5 páginas



Neoplasia cervical y pacientes infectadas por HIV



Elizabeth Stier, Columnista Experta de SIIC
Institución: Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, Nueva York, EE.UU.

El propósito de esta revisión es resumir los estudios existentes sobre la infección cervical por el virus del papiloma humano (HPV) y la neoplasia cervical intraepitelial (CIN) en las mujeres infectadas por el virus de la inmunodeficiencia humana (HIV). Además, esta revisión discute el manejo del extendido de Papanicolaou (Pap) anormal y las recomendaciones de tratamiento para la displasia cervical en las pacientes infectadas por el HIV. La infección por HPV y la CIN están claramente incrementadas en las mujeres HIV positivas, en comparación con las mujeres HIV negativas de riesgo equiparable. Cualquier Pap anormal debería ser investigado con detenimiento, mediante evaluación colposcópica. El tratamiento es recomendable en los casos de CIN 2-3. Sin embargo, los índices de recurrencia luego del tratamiento son muy altos. Las repercusiones del tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA) sobre la incidencia de la infección por HPV, la displasia cervical y el índice de recurrencia luego del tratamiento no son todavía claras. La información vigente sugiere que debería continuar la práctica de la detección sistemática del cáncer cervical y el tratamiento de las lesiones cervicales de alto grado en las pacientes HIV positivas, aun entre las mujeres que han respondido adecuadamente a la TARGA.

Artículo completo: www.siiic.info/saludiciencia/134/132.htm
Extensión aproximada: 11 páginas



Análisis del fracaso de un programa de prevención del HIV



Catherine Campbell, Columnista Experta de SIIC
Institución: Social Psychology, London School of Economics, Londres, Reino Unido

Los conceptos de «asociación de grupos de interés» y «participación comunitaria» son artículos de fe en salud pública. Sin embargo, existen pocos trabajos que investigan los factores que dan forma a los resultados potenciales de la participación y las asociaciones sobre la salud. Este trabajo examina estas cuestiones a través de un estudio de tres años sobre un programa de prevención del HIV en una comunidad minera de Sudáfrica. Este programa no tuvo resultado a pesar del abundante aporte de capitales, del uso de estrategias conductuales y biomédicas modernas y de la participación de una amplia esfera de grupos de interés de los sectores públicos, privados y de la sociedad civil. La autora examina: 1) la desigualdad entre la vida social y la vida sexual de los grupos analizados (mineros, trabajadoras sexuales y población joven) y la forma en la que el programa de prevención del HIV se diseñó e implementó, y 2) las posibilidades y las limitaciones de las diversas asociaciones de grupos de interés para la prevención del HIV. La dinámica entre los grupos de interés socavó la posibilidad de una colaboración efectiva. Esta relación incluyó diversos niveles de compromiso de los grupos interesados, la representación excesiva de la habilidad biomédica, la falta de voluntad o resistencia para el desarrollo de vías innovadoras de trabajo en conjunto, la carencia de sistemas de salud para la integración de los esfuerzos de los grupos de interés y la falta de incentivos para asegurar que los grupos de interés más poderosos trabajaran para mejorar las posibilidades de vida de los grupos marginales.

Artículo completo: www.siic.info/saludiciencia/134/133.htm
Extensión aproximada: 9 páginas



Características genéticas, biológicas e bioquímicas de cepas de *Trypanosoma cruzi*



Mônica Lúcia Gomes, Columnista Experta de SIIC
Institución: Departamento de Análises Clínicas, Universidade Estadual de Maringá, Maringá, Brasil

Cepas de *Trypanosoma cruzi* aisladas de humanos, de reservorios e triatomíneos no noroeste do Paraná, Brasil, foram analisadas geneticamente utilizando as técnicas do RAPD (DNA polimórfico amplificado aleatoriamente) e SSR-PCR (reação em cadeia da polimerase ancorada em seqüências repetitivas pequenas). Quando 32 cepas isoladas de humanos foram analisadas entre si, dois grupos genéticos distintos foram observados. Um grupo geneticamente bem correlacionado que continha a maioria das cepas e um grupo divergente que incluiu a cepa PR-150. Este grupo apresentou comportamento bioquímico e biológico diferente do outro grupo. Como no primeiro estudo somente cepas isoladas de humanos foram analisadas, na seqüência foram estudadas cepas de *T. cruzi* autóctones do estado do Paraná isoladas tanto de humanos (4), como de reservatórios silvestres (4) e de triatomíneos (4). Estas cepas foram separadas em dois grupos distintos, um contendo as cepas isoladas de humanos que agruparam com cepa referência *T. cruzi* II e o outro contendo as cepas isoladas de triatomíneos e reservatórios que agruparam com cepa referência *T. cruzi* I. Atualmente, em nosso laboratório estudos têm sido direcionados para verificar se essa diversidade genética tem alguma correlação com características biológicas *in vitro* e *in vivo* dessas cepas, na tentativa de inferir o significado desta correlação no diagnóstico, no tratamento etiológico e na variabilidade clínica da doença de Chagas.

Artículo completo: www.siic.info/saludiciencia/134/135.htm
Extensión aproximada: 8 páginas

Ecocardiografía de estrés

Eugenio Picano, Columnista Experto de SIIC
Institución: CNR, Institute of Clinical Physiology, Pisa, Italia

La ecocardiografía de estrés es la combinación de ecocardiografía bidimensional con estrés físico, farmacológico o eléctrico. El criterio diagnóstico de valoración para la detección de isquemia miocárdica es la inducción de un empeoramiento transitorio en la función regional durante el estrés. La ecocardiografía de estrés aporta precisión diagnóstica y pronóstica similares a las imágenes de perfusión con radionucleidos y estrés, pero a un costo notablemente menor, sin impactos en el medio ambiente y sin peligro biológico para el paciente o el facultativo. Entre los diferentes tipos de estrés con precisión diagnóstica y pronóstica similar, el ejercicio semisupino es el más utilizado, la dobutamina es la mejor prueba para evaluar la viabilidad miocárdica y el dipiridamol es el estrés farmacológico más sencillo, seguro y el más adecuado para la evaluación combinada de la motilidad de las paredes y la reserva del flujo coronario. El beneficio clínico adicional de la ecocardiografía miocárdica contrastada, de las imágenes Doppler tisulares y de la ecocardiografía tridimensional en tiempo real han sido contradictorios y decepcionantes, considerando que la adición de la evaluación de la reserva del flujo coronario de la arteria coronaria descendente anterior izquierda a través de la ecocardiografía Doppler transtorácica agrega otra dimensión potencialmente importante a la ecocardiografía de estrés. A pesar de su independencia en relación con el entrenamiento del operador, la ecocardiografía de estrés es, en la actualidad, la mejor posibilidad por imágenes para lograr el aún evasivo blanco de las imágenes cardíacas perdurables en el campo del diagnóstico no invasivo de la enfermedad coronaria.

Artículo completo: www.siic.info/saludiciencia/134/134.htm
Extensión aproximada: 25 páginas



Hipertirotrofinemia neonatal en los embarazos con diabetes gestacional

Terence Lao, Columnista Experto de SIIC
Institución: Department of Obstetrics & Gynaecology, The University of Hong Kong, Hong Kong, China

La determinación de la concentración de tirotrófina (TSH) en sangre de cordón umbilical es uno de los métodos de detección establecidos para el hipotiroidismo congénito. Los resultados falsos positivos son frecuentes, pero queda aún por conocerse una parte muy importante de las consecuencias de estos hallazgos. En la bibliografía, la hipertirotrofinemia neonatal transitoria se encuentra asociada al estrés intraparto que comprende la presencia y la duración del trabajo de parto, la presentación fetal y la vía del parto, la presencia de líquido meconial, circular de cordón, acidosis fetal y bajo puntaje de Apgar; así como a las condiciones preparto que pueden resultar en hipoxemia fetal y acidosis, retraso del crecimiento intrauterino y en preeclampsia. En la diabetes mellitus gestacional (DMG), aproximadamente 7% de los neonatos eutiroides presentan hipertirotrofinemia transitoria. La incidencia de la hipertirotrofinemia en las mujeres con DMG se correlaciona con el nivel de intolerancia a la glucosa, pero no con el grado de control glucémico. Asimismo, los niños con hipertirotrofinemia presentan un aumento en la morbilidad que comprende bajo puntaje de Apgar en el primer minuto, parto traumático, ictericia que requiere tratamiento, sepsis, complicaciones respiratorias y neurológicas, todo esto aun después de corregir algunos factores que podrían inducir a confusión como cantidad de partos, vía del parto y sexo del niño. La hipertirotrofinemia neonatal probablemente representa una respuesta neuroendocrina fetal aguda y aguda crónica al estrés intrauterino y podría ayudar a identificar un grupo de niños de alto riesgo para su posterior evaluación y control.

Artículo completo: www.siic.info/saludiciencia/134/136.htm
Extensión aproximada: 6 páginas



Percepción en la enfermedad mental grave: repercusiones en la identidad



Charmaine Williams, Columnista Experta de SIIC
Institución: University of Toronto Faculty of Social Work,
Toronto, Canadá

Este artículo hace una revisión de un estudio que evaluó la relación entre la percepción de la enfermedad y el ensimismamiento en el rol de paciente disfuncional entre 25 pacientes con diagnóstico de esquizofrenia y 33 pacientes con diagnóstico de trastorno bipolar. Se encontró una fuerte relación entre estos dos elementos; sin embargo, la información cualitativa reveló que la percepción de la enfermedad no necesariamente causa disfunción. Los pacientes mantienen una imagen positiva de sí mismos mediante el uso de estrategias para reflexionar positivamente sobre la elaboración de su identidad como pacientes y para revalorizarse comparativamente con otros enfermos. El estudio indica que los médicos pueden promover esos procesos con el fin de fomentar el desarrollo de la percepción con una identidad del paciente positiva y funcional.

Artículo completo: www.siic.info/saludiciencia/134/137.htm
Extensión aproximada: 8 páginas

Controversias acerca de la teoría Th2 en alergia



Enrique Rojas Ramos, Columnista Experto de SIIC
Institución: Instituto de Seguridad y Social al Servicio del Estado,
México DF, México

Los padecimientos alérgicos han sido un modelo de estudio para la polarización de células Th2 y es bien sabido que la síntesis de la IgE humana surge de la colaboración entre las células Th2 y las células B a través de la participación de citocinas como la IL-4 y la IL-13 y moléculas de superficie como CD40-CD40L. En la última década, algunas moléculas de superficie han sido asociadas con células Th2 humanas. Aunque estudios recientes sugieren que los receptores de quimiocinas son los marcadores más relacionados con células Th2, hasta la fecha no se encontró un marcador específico para las células Th2. Los estudios más recientes sugieren, en primer término, que las células Th1 y Th2 no son derivadas de distintos linajes celulares sino que pueden derivarse del mismo precursor Th y, bajo la influencia de factores genéticos y medioambientales, polarizarse y convertirse en células Th1, Th2 y las llamadas Th3 o reguladoras. Por otro lado, el desarrollo de bloqueadores de moléculas coestimuladoras parece ser un campo promisorio, al igual que el de los receptores de las células tipo toll, además de los componentes genéticos que confieren susceptibilidad a la producción de citocinas tipo Th2.

Artículo completo: www.siic.info/saludiciencia/134/138.htm
Extensión aproximada: 10 páginas



Homocisteína en hemodiálisis crónica



Hernán Trimarchi, Columnista Experto de SIIC
Institución: Hospital Británico de Buenos Aires,
Buenos Aires, Argentina

La homocisteína es un factor de riesgo independiente de enfermedad cardiovascular en la población general. Además, desempeña un papel principal en la aparición de aterogénesis y trombosis vasculares. La hiperhomocisteinemia puede deberse a factores genéticos, deficiencias vitamínicas, endocrinopatías, insuficiencia renal, trastornos hepáticos y a ciertas drogas. Así pues, los pacientes con enfermedad renal crónica terminal y en hemodiálisis están bajo los efectos tóxicos de la homocisteína. La hiperhomocisteinemia está presente en cerca del 90% de los pacientes en diálisis. Es obligatorio, entonces, tratar vigorosamente este trastorno metabólico. Nuestro grupo encontró que el ácido fólico es un tratamiento eficaz para disminuir los niveles de homocisteína y que el agregado de metilcobalamina i.v. potencia este efecto; sin embargo, la metilcobalamina por sí

sola fue insuficiente para normalizar la homocisteína. Con el tiempo, un grupo de pacientes requirió dosis más elevadas de ácido fólico para reducir la hiperhomocisteinemia. Los pacientes homocigotas y, en menor medida los heterocigotas, para la variante termolábil C677T de la enzima metilentetrahidrofolato reductasa presentaron una actividad catalítica reducida reflejada en una dosis más alta de ácido fólico necesaria para normalizar la homocisteinemia. Los efectos trombóticos vasculares fueron similares en todos los pacientes, lo cual sugiere que el tratamiento de la hiperhomocisteinemia es la llave para disminuir el riesgo de trombosis.

Artículo completo: www.siic.info/saludiciencia/134/139.htm
Extensión aproximada: 6 páginas

La vía rho/rho-quinasa como nuevo objetivos terapéuticos en cardiología



Masahiro Mohri, Columnista Experto de SIIC
Institución: Kyushu Kosei-Nenkin Hospital,
Kitakyushu, Japón

La rho-quinasa es una proteína blanco de una pequeña proteína rho que se liga al GTP y que desempeña un papel fundamental en la regulación de diversas funciones celulares. En el campo de la medicina cardiovascular, distintas investigaciones señalaron una contribución fundamental de la vía rho/rho-quinasa en la llamada "sensibilización al calcio" de las células musculares lisas, lo que provoca la hiperconstricción vascular que se observa en la hipertensión y en el vasoespasmo coronario. Se ha observado que el bloqueo de la actividad de la rho-quinasa suprime la hiperconstricción de arterias coronarias grandes y pequeñas en animales y en pacientes con angina vasospástica, angina de esfuerzo o angina microvascular. Además, la rho/rho-quinasa desempeña funciones importantes en la iniciación y el progreso de la aterosclerosis y en vasculopatías hipertensivas a través de mecanismos múltiples. Las preparaciones intravenosas y orales del inhibidor de la rho-quinasa fasudil han estado disponibles para su empleo clínico. Aunque su seguridad a largo plazo debe confirmarse mediante estudios adicionales, la inhibición de la proteína puede ser una nueva estrategia terapéutica para un amplio espectro de enfermedades cardiovasculares como la angina, el síndrome coronario agudo, la reestenosis posangioplastia y la hipertensión sistémica y pulmonar.

Artículo completo: www.siic.info/saludiciencia/134/140.htm
Extensión aproximada: 8 páginas

Dosis de entrada na pele de pacientes em radiologia pediátrica



Mécia Liane Oliveira, Columnista Experta de SIIC
Institución: Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares,
São Paulo, Brasil

As exposições médicas representam a maior causa de exposição do homem às fontes artificiais de radiações ionizantes. Por isso, as técnicas e os procedimentos devem ser constantemente reavaliados, a fim de se reduzir as doses tanto ao paciente quanto ao público em geral. No caso de pacientes, a proteção radiológica desempenha um papel importante, sobretudo quando se trata de crianças. Neste caso especial, a dose em cada procedimento deve ser a mínima possível desde de que se atinja o fim clínico desejado, uma vez que as crianças são mais sensíveis à radiação e possuem expectativa de vida maior, se comparadas a pacientes adultos. Neste trabalho, procurou-se identificar o panorama brasileiro no que diz respeito às doses de entrada na pele de pacientes pediátricos em exames de tórax em raios X convencional. Foi estudada a relação entre os valores de dose de entrada na pele obtidos e as técnicas e as características dos equipamentos de radiação X utilizados nas instituições avaliadas.

Artículo completo: www.siic.info/saludiciencia/134/141.htm
Extensión aproximada: 4 páginas

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

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

Cáncer de próstata: factores pronósticos antes y después de la cirugía

Luis Vázquez Avila*

describe para Salud(i)Ciencia su artículo editado en *Revista Argentina de Urología* 69(3)159-167, 2004

Mar del Plata, Argentina (especial para SIIC):

En la actualidad, el *gold standard* para el tratamiento del carcinoma de próstata clínicamente localizado en pacientes con una expectativa de vida mayor de 10 años es la prostatectomía radical.

Realizamos un estudio retrospectivo de 59 pacientes tratados en nuestra institución durante los últimos 10 años con prostatectomía radical por cáncer de próstata clínicamente localizado, evaluamos los factores pronósticos prequirúrgicos y patológicos y su incidencia en la progresión de la enfermedad. Se analizaron como factores pronósticos de progresión: el estadio clínico, el puntaje de Gleason de la biopsia, el valor de PSA preoperatorio, el estadio patológico y la presencia de márgenes quirúrgicos positivos.

El 69% de los pacientes tuvieron cáncer confinado al órgano, 10% tuvieron extensión extracapsular y 12% compromiso de vesículas seminales. Hubo un 29% de márgenes quirúrgicos positivos. Coincidiendo con la bibliografía, 17 pacientes tuvieron subestadificación clínica, que corresponde al 29% del total. El 32% de los pacientes presentaron progresión del PSA durante el seguimiento. El 23% de los T1c y el 38% de los T2 tuvieron recaída bioquímica. Con respecto al puntaje de Gleason, la progresión del PSA se evidenció en 25% de aquellos con puntaje 5-6, en 36% de los que presentaron 7 puntos y en 67% de aquellos con 8-10.

En cuanto al PSA preoperatorio, el grupo con PSA de 0-4 ng/ml no presentó recaída bioquímica; se elevó el PSA en el 31% del grupo entre 4-10 ng/ml, el 33% del grupo entre 10-20 ng/ml y el 50% del grupo de más de 20 ng/ml.

En relación con el estadio patológico se observó progresión del PSA en el 27% de los pT2, en el 50% de los pT3a y en el 57% de los pT3b, por lo que los pacientes con enfermedad por fuera de la próstata tuvieron ries-



go dos veces superior de recaída bioquímica que aquellos con tumor confinado al órgano.

En cuanto al puntaje de Gleason, el PSA progresó en el 23% de los que tenían 5-6 puntos, en 39% de los pacientes con 7 puntos y en 25% de los que tenían 8-10 puntos.

El 47% de los pacientes con márgenes quirúrgicos positivos y el 26% de los de márgenes negativos registraron progresión del PSA, por lo que los pacientes con márgenes positivos tuvieron una probabilidad dos veces mayor de tener recaída bioquímica.

El 42% de los pacientes con penetración capsular mostraron progresión del PSA posoperatorio, en relación al 27% de los que no la tenían.

Los pacientes con invasión perineural no mostraron mayor porcentaje de recaída bioquímica.

Finalmente, al dividir nuestros pacientes en grupos de alto riesgo (PSA > 10, Gleason > 6, T2) y bajo riesgo de progresión (PSA < 10, Gleason < 6, T1c), como lo hiciera Scardino, encontramos que sólo el 18% de los pacientes de bajo riesgo mostraron progresión de su PSA, contra el 71% de los pacientes de alto riesgo (p = 0.04), lo que demuestra una vez más que existen grupos de pacientes que gozan de mejor pronóstico desde el momento del diagnóstico de la enfermedad.

LVA

Información adicional en www.siic.salud.com/dato/dat043/05606027.htm

La edición en papel de *Revista Argentina de Urología* ingresó en la Biblioteca Biomédica SIIC en 2002. La revista es indizada en SIIC Data Bases. www.siic.salud.com/lm/articlavfer.htm

*LVA se desempeña en el Hospital Privado de Comunidad, Mar del Plata, Argentina

Estudio de la telangiectasia hemorrágica hereditaria en España: deficiencia en la inducción de endogлина en monocitos activados

Luis M. Botella*

describe para Salud(i)Ciencia su artículo editado en *Clinical Chemistry* 50(1)2003-2011, 2004

Madrid, España (especial para SIIC):

Antecedentes: Mutaciones en los genes de endogлина (ENG) o ALK1 son responsables de la telangiectasia hemorrágica hereditaria (HHT) de tipos 1 y 2 (HHT1 y HHT2), respectivamente, una displasia vascular dominante causada por haploinsuficiencia.¹ Previamente no se había llevado a cabo ningún estudio mutacional formal en España con pacientes de HHT.

Métodos: Se realizó un estudio mutacional de ENG y ALK1 en 13 pacientes con HHT diagnosticados de acuerdo con los criterios de Curaçao.² Debido a que la endogлина aumenta su expresión en la superficie celular durante la transición de monocito a macrófago,³ la concentración de endogлина en monocitos activados se determinó sistemáticamente mediante citometría de flujo. Como control, se estudió el aumento de expresión de endogлина en monocitos activados en 40 voluntarios que no cumplían ningún criterio de HHT.

Resultados: La mutación causante de la HHT se identificó en 8 pacientes pertenecientes a dos familias no relacionadas. Una de las familias presentaba una mutación sin sentido en el exón 4 (c.511C>T;R171X) del gen de ENG y, por tanto, fue clasificada como HHT1. La otra familia presentaba una mutación en la que se produce un cambio de un aminoácido por otro, que afecta al exón 8 (c.1120C>T;R374W) del gen de ALK1, y por tanto se trata de una familia HHT2. Curiosamente, el aumento de expresión de endogлина resultó ser deficiente en monocitos activados tanto de pacientes con HHT1



como con HHT2 en comparación con los controles. Por otro lado, el aumento de expresión de endogлина es independiente de la edad en los controles, estudiando un amplio rango de edades. El aumento de expresión de endogлина en monocitos activados es menor en aquellos pacientes que presentan los síntomas más intensos.

Conclusiones: El aumento de expresión de endogлина en monocitos activados se encuentra alterado en pacientes de HHT1 y HHT2 y es dependiente de la edad en ambos casos. El nivel de expresión de endogлина puede ser un indicador de la gravedad clínica de la enfermedad.

LMB

Información adicional en www.siic.salud.com/dato/dat043/05617016.htm

La edición en papel de *Clinical Chemistry* ingresó en la Biblioteca Biomédica SIIC en 2003. La revista es indizada en Abstracts Express, Analytical Abstracts, Biological Abstracts, Biosis, Chemical Abstracts Service, Current Awareness in Biological Sciences, Current Clinical Cancer, Current Contents/Life Sciences, Excerpta Medica/Embase, Index Medicus, Medline, Reference Update, Research Alert, Science Citation Index, SIIC Data Bases, SciSearch. www.siic.salud.com/tit/bp_distinguidas_C.htm#Clinical_Chemistry

*LMB se desempeña en el Centro de Investigaciones Biológicas, Madrid, España

El signo del tiro al blanco: pared intestinal

Jorge Ahualli*

describe para Salud(i)Ciencia su artículo editado en *Radiology* 234(2):549-550, 2005

San Miguel de Tucumán, Argentina (especial para SIIC):

El "signo del tiro al blanco" se observa en tomografía computada (TC) reforzada de abdomen;¹⁻⁴ se lo encuentra en numerosas enfermedades del intestino en las cuales la inflamación, el edema o ambos se encuentran presentes en la submucosa.¹ El "signo del tiro al blanco" está formado por un anillo interno (que corresponde a la mucosa) y un anillo externo (que corresponde a la muscularis propia/serosa) los cuales se presentan con una elevada atenuación como consecuencia de un marcado realce tras la inyección de medio de contraste endovenoso.² Finalmente, presenta un anillo medio (que corresponde a la submucosa) de baja atenuación, que es secundario a la presencia de edema.^{2,4-6}

El engrosamiento mural intestinal de tipo circunferencial y simétrico (generalmente no mayor de 1 cm) es el hallazgo tomográfico principal de toda lesión intestinal benigna.¹

El "signo del tiro al blanco" fue informado principalmente en pacientes con enfermedad intestinal benigna^{1,7} como la enfermedad intestinal isquémica (enteritis isquémica y colitis isquémica), la enfermedad intestinal hemorrágica, la enfermedad intestinal inflamatoria idiopática (enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa), en alteraciones vasculares (púrpura de Schönlein-Henoch), en enfermedades infecciosas (colitis infecciosa y colitis pseudomembranosa), en patología intestinal radiactiva (enteritis y colitis radiactiva) y en casos de edema intestinal asociado a hipertensión portal.^{1,2,7-9}

Si bien este signo no permite realizar un diagnóstico específico, en primera medida hace sospechar que el engrosamiento mural es secundario a patología inflamatoria benigna, ya que los casos de malignidad asociados a este signo son extremadamente infrecuentes.^{1,2,6} Una excepción notable a esta regla general es la presencia del "signo del tiro al blanco" en casos de carcinoma escirro infiltrante del recto.⁴

El "signo del tiro al blanco" ha sido descrito como un hallazgo tomográfico temprano e inespecífico de enfermedad intestinal isquémica.^{1,9,10-12} En un



trabajo realizado por Macari y col.,⁹ el "signo del tiro al blanco" estuvo presente en nueve de 19 pacientes (47%) con isquemia intestinal.

La colitis isquémica es considerada una enfermedad isquémica no oclusiva, generalmente observada en pacientes ancianos o con alteraciones vasculares.⁷ En un estudio realizado por Balthazar y col.,¹³ el "signo del tiro al blanco" estuvo presente en 13 de 54 pacientes (24%) con colitis isquémica.

En pacientes con hemorragia intestinal intramural puede también observarse el "signo del tiro al blanco".⁴ En otro estudio,⁹ dicho signo estuvo presente en 18 segmentos intestinales (39%) de pacientes con hemorragia intramural intestinal.

En la enfermedad de Crohn y en la colitis ulcerosa, en su fase aguda, el intestino delgado y el colon muestran engrosamiento mural con estratificación, a menudo con una apariencia en tiro al blanco. La mucosa y la serosa inflamadas pueden demostrar un sustancial refuerzo poscontraste y la intensidad del realce parecería correlacionarse con la actividad clínica de la enfermedad.^{6,7,14,15}

En conclusión, el "signo del tiro al blanco" puede ser observado en TC de abdomen luego de la administración de medio de contraste endovenoso. Aunque inespecífico, permite predecir que el engrosamiento mural intestinal es casi siempre el resultado de un proceso inflamatorio benigno subyacente.

JA

Información adicional en www.siicsalud.com/dato/dat043/05617017.htm

La edición en papel de *Radiology* ingresó en la Biblioteca Biomédica SIIC en abril de 2004. La revista es indizada en Current Contents/Clinical Medicine, the Institute for Scientific Information, Index Medicus, the National Library of Medicine y SIIC Data Bases.

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

*JA se desempeña en el Centro Radiológico Luis Méndez Collado, San Miguel de Tucumán, Argentina

Evaluación de la esterilidad masculina sin causa aparente: efecto de la progesterona

Laura Cecilia Giojalas*

describe para Salud(i)Ciencia su artículo editado en *Fertility and Sterility* 82(3):738-740, 2004

Córdoba, Argentina (especial para SIIC):

En un trabajo anterior desarrollamos un método que involucra el uso del citómetro de flujo para determinar rápida y objetivamente la respuesta a la progesterona en muestras de semen normales. Con el fin de poder recomendar dicho método para diagnóstico, a continuación ampliamos el estudio con muestras de semen de distinta calidad seminal, con especial referencia a los casos de esterilidad sin causa aparente.

El estudio se realizó a doble ciego con muestras de semen de 35 parejas sometidas a un programa de fertilización *in vitro* (FIV), incluyéndose también muestras que se destinaron para inseminación intrauterina (IIU). Las muestras se clasificaron de acuerdo con los criterios de concentración, motilidad y morfología espermática de la OMS, en normales (destinadas a FIV, a IIU, o con esterilidad sin causa aparente) y subnormales (oligozoospermico, astenozoospermico y teratozoospermico).

La evaluación de la respuesta espermática a la progesterona se realizó determinando la proporción de espermatozoides (previamente capacitados y marcados con Fluo-3) que aumenta el calcio intracelular en respuesta a la hormona, mediante citometría de flujo.

Los resultados mostraron correlación significativa entre la proporción de espermatozoides que responde a la progesterona aumentando el calcio intracelular y la calidad espermática de la muestra ($r^2 = 0.63$; $p < 0.0001$; $n = 35$). Un hecho notable fue que las muestras consideradas normales, pero que se destinaron a FIV debido a factor femenino, tuvieron una respuesta a la progesterona significativamente menor que aquellas normales destinadas a IIU. Este resultado sugiere que la aptitud fisiológica de las muestras normales que se utilizan para FIV es inferior a las muestras destinadas a IIU. Un aspecto interesante de este trabajo es que aquellas muestras normales, pero con historial de esterilidad sin causa aparente (ESCA), respondieron en forma muy variada a la progesterona: dos



muestras tuvieron respuesta nula, dos tuvieron valores similares a los de las muestras normales destinadas para FIV y dos tuvieron una respuesta alta a la progesterona similar a la observada en las muestras destinadas a IIU. Este resultado sugiere que la evaluación de la respuesta a la progesterona puede ayudar a investigar el estado fisiológico de las muestras del tipo ESCA y definir así si el problema es masculino o femenino.

Por otra parte, no se observó ninguna correlación entre el porcentaje de FIV y el porcentaje de espermatozoides que responden a la progesterona ($r^2 = 0.08$; $p > 0.24$; $n = 35$).

Dado que el éxito de una FIV depende de ambas gametas, la correlación entre cualquier parámetro espermático y el resultado de una FIV debería interpretarse con cautela, especialmente cuando el propósito es recomendar un parámetro seminal para predecir el resultado de una FIV.

En resumen, el uso de la citometría de flujo para evaluar la aptitud de los espermatozoides humanos para responder a la progesterona puede ser una herramienta rápida y objetiva para diagnosticar la calidad de una muestra de espermatozoides humanos, especialmente en casos de esterilidad sin causa aparente.

LCG

Información adicional en www.siicsalud.com/dato/dat043/05606028.htm

La edición en papel de *Fertility and Sterility* ingresó en la Biblioteca Biomédica SIIC en 2003. La revista es indizada en Biosis, Chemical Abstracts, Current Contents, Embase, Index Medicus, Nutrition Abstracts, Science Citation Index y SIIC Data Bases.

[www.siicsalud.com/tit/pp_distinguidas_FGH.htm#Fertility & Sterility](http://www.siicsalud.com/tit/pp_distinguidas_FGH.htm#Fertility%20&%20Sterility)

*LCG se desempeña en el Centro de Biología Celular y Molecular, Facultad de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales, Córdoba, Argentina

Arterite de Takayasu com aneurisma aortico associada à síndrome de Sweet na infância

Lúcia Maria de Arruda Campos*

describe para Salud(i)Ciencia su artículo editado en *Annals of the Rheumatic Diseases* 64:168-169, 2005

San Pablo, Brasil (especial para SIIC):

Relato de caso: Paciente do sexo feminino, 10 meses, apresentando febre e lesões crostosas pápulo-eritematosas disseminadas, com evolução para cicatrizes e lax dermis. A biópsia de pele revelou infiltrado neutrofilico. Após 7 meses apresentou taquicardia e poliartrite, sendo internada com palidez cutânea, taquicardia e taquipnéia, sopro diastólico em bordo esternal esquerdo, diferença de pressão arterial relevante entre os membros, com pulsos periféricos presentes e normais. Os exames laboratoriais demonstravam anemia (Hb 9.1 mg/dl), VHS 57 mm/1ª hora e PPD negativo. O ecocardiograma mostrou insuficiência aortica (IA) e dilatação aórtica importante. A angiorressonância confirmou dilatação da aorta ascendente (30 mm), arco aórtico (27 mm) e aorta descendente (15 mm), com dilatação e estenose de tronco braquiocéfálico, carótida comum e artéria subclávia esquerda. A aorta abdominal e artérias ilíacas apresentavam calibre reduzido e irregularidades. A paciente evoluiu com diminuição dos pulsos em membro superior esquerdo, com isquemia de dedos. Foi realizado o diagnóstico de arterite de Takayasu (AT) e síndrome de Sweet (SS), sendo tratada com gamaglobulina endovenosa (2 g/kg/mês) e pulso de metilprednisolona (30 mg/kg) por três dias, mensalmente, seguido de prednisona oral (2 mg/kg/dia), com regressão gradual até 10 mg/dia. Após 7 meses a paciente encontrava-se estável, VHS 24 mm/1ª hora e angiorressonância inalterada em relação à aorta torácica e normalização da aorta abdominal.

Discussão: A síndrome de Sweet é uma dermatose neutrofilica febril aguda, rara na infância, caracterizada por nódulos, pápulas ou placas eritemato-dolorosas de distribuição difusa, podendo estar associada a manifestações sistêmicas cardiovasculares, pulmonares e renais. Pode estar associada a doenças reumáticas tais como dermatomiosite, síndrome de Sjögren, Behçet e AT. Sua etiopatogênese é desconhecida, podendo estar relacionada a fatores imunes e infecciosos.^{1,2}

O comprometimento articular é observado em 33% dos pacientes adultos. Tuerlinckx et al descreveram um caso de um menino de 4 meses com SS com monoartrite de joelho direito, com melhora após uso de corticóide intra-articular.³ Este é o segundo caso na literatura com esta manifestação em crianças.



O caso descrito apresenta a associação de SS e AT, com comprometimento grave da aorta e seus ramos. Na literatura existem apenas três casos de aortite associada a SS em crianças.^{6,7} Em todos os casos as lesões cutâneas evoluíram com lax dermis. As manifestações vasculares da SS podem ficar latentes por muitos anos. Muster et al descreveram um caso de uma menina de 16 meses com SS e envolvimento pulmonar que após 14 meses de corticoterapia apresentou aneurisma de aorta ascendente, IA e estenose de coronária, evoluindo para óbito.⁷ O estudo anátomo-patológico mostrou achados histológicos semelhantes na pele e

nos vasos, sendo questionado se a aortite não faria parte da SS. Outros autores acreditam que os alterações vasculares preenchem critérios de AT.

A arterite de Takayasu é uma doença inflamatória crônica que afeta aorta e seus ramos, extremamente rara em crianças menores de 10 anos. A presença de insuficiência cardíaca congestiva (ICC) está associada à hipertensão arterial (HA), miocardite, pericardite, hipertensão pulmonar e IA. A IA afeta 7-55% dos casos de AT, sendo mais comum em pacientes com aneurismas.⁸⁻¹⁰ O paciente descrito apresentava ICC associada à HA e IA.

Outro ponto peculiar neste paciente foi a presença de aneurismas em diversos pontos da aorta e seus ramos. Na infância, as vasculites (doença de Kawasaki e AT) são importantes causas de aneurismas. A presença de aneurismas na AT ocorre em 2 a 33% dos casos, habitualmente associados a estenoses. A sua presença, assim como a ocorrência de IA, são considerados fatores de pior prognóstico da doença.^{9,10}

Este relato descreve a associação de duas patologias raras em crianças, com manifestações atípicas, tais como lax dermis, artrites, aneurismas e IA.

LMAC

Información adicional en www.siic.salud.com/dato/dat043/05617018.htm

La edición en papel de *Annals of the Rheumatic Diseases* ingresó en la Biblioteca Biomédica SIIC en abril de 2003. La revista es indizada en Medline, ISI Current Contents (Web of Science), Excerpta Medica (Embase) y SIIC Data Bases. www.siic.salud.com/tit/pp_distinguidas_A2.htm#Annals of the Rheumatic Diseases

*LMAC se desempeña en el Instituto da Criança, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, Brasil

Cirugía coronaria arterial sin circulación extracorpórea

Rubén Fernández Tarrío*

describe para Salud(i)Ciencia su artículo editado en *Journal of Cardiac Surgery* 19(5)389-395, 2004

Palma de Mallorca, España (especial para SIIC):

Dados los avances en el tratamiento de la cardiopatía isquémica, el paciente referido para cirugía de revascularización miocárdica es cada vez mayor y con múltiples factores de riesgo asociados. Con la finalidad de reducir la morbilidad asociada con la circulación extracorpórea (CEC) y el clampeo aórtico, se desarrolló la revascularización coronaria con doble arteria mamaria interna sin CEC.

Objetivo: Describir la experiencia de nuestro servicio con esta técnica y sus resultados.

Pacientes y métodos: Desde enero de 1998 hasta diciembre de 2002 se revascularizaron sin CEC, mediante esternotomía media, un total de 743 pacientes, de los cuales 621 eran varones (83.5%), con una edad media de 65.3 años (23-90), siendo el 35.3% mayores de 70 años. Los enfermos presentaban un Euroscore medio de 2.9 ± 2.43 y un Parsonnet 95 medio de 3.4 ± 3.42. Como factores de riesgo preoperatorios destacamos que 41.5% eran fumadores, 29.5% eran diabéticos, 15.9% eran obesos, 14.7% tenían arteriopatía periférica y 8.1% padecían enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). En esta serie, el 51.8% de los pacientes presentaba antecedentes de infarto de miocardio (IAM), estando 95.8% sintomáticos, de los cuales el 66.2% con angina inestable. En la angiografía 25.6% presentaban lesión de tronco común; 50.3% lesión de triple vaso, y 18.1% enfermedad de dos vasos con función ventricular media de 60% ± 13.2 (23-88), siendo en 18.2% de pacientes menor del 50%. En la mayoría de los pacientes ambas arterias mamarías fueron disecadas con técnica de "esqueletización" para preservar la vascularización esternal y anastomosadas como injerto en "Y" o "T" para alcanzar todos los terri-



torios lesionados mediante el uso de diferentes "estabilizadores epicárdicos". La permeabilidad de las anastomosis se evaluó mediante Doppler intraoperatorio y en los 31 primeros casos de revascularización sobre cara lateral, además se realizó angiografía de control.

Resultados: Se realizaron un total de 2 028 anastomosis distales, siendo la media de 2.7 (1-5) por paciente, recibiendo 3 o más puentes el 62% de los enfermos. En más del 98% de los casos no se realizó ninguna anastomosis proximal evitando así cualquier tipo de clampeo aórtico. La mayoría de los pacientes fueron extubados en quirófano o a las pocas horas de la intervención. En cuanto a la morbilidad quirúrgica, 40 (5.4%) pacientes presentaron fibrilación auricular posoperatoria, 24 (3.2%) IAM perioperatorio, 7 (0.9%) mediastinitis, 7 (0.9%) reoperación por sangrado y 3 (0.4%) accidente vascular cerebral permanente (ACV). La mortalidad hospitalaria fue de 3.2%, la estancia media posoperatoria fue de 6.9 ± 5.3 días, de los cuales 2.1 ± 2.9 fueron en cuidados intensivos.

RFT

Información adicional en www.siic.salud.com/dato/dat043/05519020.htm

La edición en papel de *Journal of Cardiac Surgery* ingresó en la Biblioteca Biomédica SIIC en abril de 2003. La revista es indizada en Adonis, CINAHL, Current Contents/Clinical Medicine, EMBASE/Excerpta Medica, Index Medicus/Medline, ISI Alerting Services, Science Citation Index Expanded, Medical Documentation Services, Reference Update y SIIC Data Bases. www.siic.salud.com/tit/pp_distinguidas_J.htm#Journal of Cardiac Surgery

*RFT se desempeña en el Complejo Hospitalario Juan Canalejo, La Coruña, España

El aceite de oliva virgen protege las LDL frente a la oxidación

Concepción María Aguilera*

describe para Salud(i)Ciencia su artículo editado en
Clinical Nutrition 23:673-681, 2004

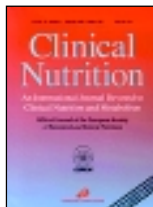
Granada, España (*especial para SIIC*):

La incidencia de la ECV está estrechamente relacionada con la dieta, principalmente con la composición de grasa. La sustitución de grasa saturada por monoinsaturada o poliinsaturada disminuye significativamente los niveles de colesterol plasmático y colesterol LDL. Pero existe una controversia en cuanto a los efectos de los diferentes tipos de grasa insaturada, sobre el perfil lipídico y la resistencia a la oxidación de LDL.

En cuanto a la influencia del aceite de oliva o de girasol sobre el perfil lipídico, en ambos casos se observaron menores concentraciones de LDL, pero no queda suficientemente clara la diferencia entre ambos tipos de grasa, siendo dicha aclaración objetivo de este trabajo. En cambio, no se encontraron efectos estadísticamente significativos de las dietas sobre la composición lipídica del plasma, probablemente debido al número tan reducido de pacientes.

Por otro lado, la ciencia demostró menor oxidación de las LDL tras dietas enriquecidas con aceite de oliva virgen, pudiendo deberse a dos motivos; bien por la modificación del perfil de ácidos grasos de las LDL o bien por la presencia de sustancias de carácter antioxidante presentes exclusivamente en el aceite de oliva virgen.

El contenido de vitamina E, sustancia claramente aceptada como buen antioxidante, en el aceite de girasol es mayor que en el aceite de oliva



virgen (1 200 versus 400 mg/kg), pero se desconoce si esta cantidad de vitamina E en el aceite de girasol es suficiente para proteger la LDL frente a la oxidación, constituyendo así el segundo gran objetivo de este trabajo y, a su vez, gran hallazgo.

Demostramos la importancia del aceite de oliva virgen como protector antioxidante de la LDL. Concluimos que el contenido de vitamina E en el aceite de girasol no es suficiente para inhibir la oxidación de la LDL.

CMA

Información adicional en www.siicsalud.com/dato/dat043/05519018.htm

La edición en papel de *Clinical Nutrition* ingresó en la Biblioteca Biomédica SIIC en abril de 2003. La revista es indizada en MEDLINE and Current Contents, Biosis, Cambridge Scientific Abstracts, Chemical Abstracts, Current Awareness in Bio. Sciences, Elsevier BIOBASE, Current Opinion in Lipidology, EMBASE/Excerpta Medica, MANTIS, Medical Documentation Service, Reference Update, Research Alert, Scisearch, UMI (Microform), SIIC Data Bases, Academy of Sciences of Russia.

[www.siicsalud.com/tit/pp_distinguidas_C2.htm#Clinical Nutrition](http://www.siicsalud.com/tit/pp_distinguidas_C2.htm#Clinical%20Nutrition)

*CMA se desempeña en el Instituto de Nutrición y Tecnología de Alimentos, Universidad de Granada, Granada, España

A manifestação clínica da asma depende da presença da insulina

Paulina Sannomiya*

describe para Salud(i)Ciencia su artículo editado en
European Respiratory Journal 24(4)552-558, 2004

San Pablo, Brasil (*especial para SIIC*):

A coexistência de asma e diabetes mellitus é incomum. O fato não é esperado levando-se em conta a alta incidência de cada patologia na população geral. Dados de levantamentos epidemiológicos recentes conduzidos em crianças com diabetes mellitus tipo 1 (Douek et al., 1999; The EURODIAB Substudy 2 Study Group 2000) coincidem com resultados de estudos publicados anteriormente (Swern & Trenton, 1932; Abrahamson, 1941; Helander, 1958), dando suporte à correlação negativa entre asma e diabetes mellitus.

Analisando-se a interferência do diabetes mellitus sobre a resposta broncoalveolar de hipersensibilidade mediada por IgE em ratos, Vianna e Garcia-Leme (1995) demonstraram que a insulina modula o componente inflamatório da reação asmática.

Neste estudo verificou-se que animais, tornados diabéticos pela injeção de aloxana, exibem redução do infiltrado inflamatório pulmonar. O defeito no recrutamento leucocitário não se deve a alterações no leucograma, síntese de anticorpos (IgE), à hiperglicemia ou à citoglicopenia. O tratamento dos animais diabéticos com insulina corrige, completamente, esta situação.

O presente estudo foi conduzido com o objetivo de esclarecer os mecanismos que dão suporte ao papel da insulina na gênese da reação broncoalveolar de hipersensibilidade mediada por IgE. O desenho experimental incluiu ratos diabéticos (aloxana, 42 mg/kg, endovenoso) e respectivos controles. Os experimentos foram realizados 30 dias após a injeção de aloxana. Os animais foram sensibilizados por injeção subcutânea de ovalbumina e hidróxido de alumínio. Brônquios fonte e intraparenquimatosa foram isolados e expostos ao antígeno in vitro. Avaliaram-se a contração da via aérea, o número de mastócitos íntegros e desgranulados e a concentração de histamina no tecido. Verificou-se que segmentos de brônquios fonte e intraparenquimatosa, isolados de animais diabéticos sensibilizados à ovalbumina, apresentaram significati-



va redução da resposta contrátil (desafio in vitro com ovalbumina) por comparação com os valores obtidos no grupo controle. O número de mastócitos desgranulados e a concentração de histamina no tecido reduziram-se em cerca de 50%.

A insulina corrigiu, completamente, estas alterações. Verificou-se que o tratamento dos animais diabéticos com dose única de insulina NPH (*Neutral Protamine Hagedorn*), administrada 4 horas antes do isolamento da via aérea, normalizou a broncoconstrição decorrente do desafio in vitro com ovalbumina. Resultados similares foram observados após adição de

insulina cristalina às preparações isoladas, antes do desafio in vitro com o antígeno. A insulina per se não afeta a reatividade da via aérea, porém restaura a resposta broncoconstritora ao antígeno. Nesta situação, o número de mastócitos desgranulados e o conteúdo de histamina no tecido não diferiram dos valores observados no grupo de ratos controles. Os dados apresentados nos permitem sugerir que a insulina modula a desgranulação do mastócito e, portanto, a resposta imediata à broncoprovocação com o antígeno. Em suma, a manifestação clínica da asma parece depender da presença da insulina.

PS

Información adicional en www.siicsalud.com/dato/dat043/05519019.htm

La edición en papel de *European Respiratory Journal* ingresó en la Biblioteca Biomédica SIIC en 1989. La revista es indizada en Ad Referendum, ADONIS, Biological Abstracts/BIOSIS, Chemical Abstracts, Current Contents: Life Sciences, Clinical Medicine, Elsevier BIOBASE/Current Awareness in Biological Sciences, EMBASE/Excerpta Medica, Medical Documentation Service, Research Alert, Science Citation Index, SciSearch y SIIC Data Bases.

[www.siicsalud.com/tit/pp_distinguidas_E.htm#European Respiratory Journal](http://www.siicsalud.com/tit/pp_distinguidas_E.htm#European%20Respiratory%20Journal)

*PS se desempeña en el Instituto do Coração (INCOR) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, Cerqueira César, Brasil

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

Nuevos aportes sobre la agrafia apráxica



Daniel Politis

Servicio de Neurología, Hospital Interzonal General de Agudos Eva Perón, San Martín, Argentina

Introducción

Entre las alteraciones periféricas de la escritura que se producen en sujetos adultos como consecuencia de una lesión cerebral (agrafias o disgrafías periféricas) se encuentra la denominada agrafia apráxica, producida por alteración en el nivel de patrones grafomotores.¹ Estos patrones especifican la dirección, tamaño relativo, posición y orden de los rasgos requeridos para escribir cada letra^{2,3} (figura 1). La agrafia apráxica se caracteriza por presentar una alteración selectiva de la escritura manuscrita, consistente en una pobre formación de letras o una producción de formas-como-letras⁴⁻¹³ y ha sido hallada en ausencia de apraxia de los miembros.^{6,8,9,11,13,14}

Zettin, y col.¹⁵ establecieron dos tipos de agrafias apráxicas, siguiendo en la distinción planteada por Ellis¹⁶ de dos componentes diferentes dentro del nivel de patrones grafomotores: un almacén de memoria de largo plazo y un espacio de memoria de corto plazo (retén grafomotor). En particular, cuando se afecta este último, se produce una incapacidad para realizar la secuencia de patrones motores, dado que no pueden ser mantenidos normalmente en el retén. Este cuadro se denomina agrafia apráxica ideomotora y se caracteriza por presentar una afectación de toda tarea de escritura manuscrita (incluidas las tareas de copia) y errores de formación de letras, que afectan fundamentalmente los estímulos más largos y preservan las letras aisladas.

En este trabajo se presenta el caso de una paciente que presenta una agrafia apráxica ideomotora lentamente progresiva.

Caso clínico

Mujer de 71 años de edad, diestra, cuya lengua materna es el español, con 7 años de escolaridad. En el examen neurológico no presentó alteraciones. Se realizó TAC de cerebro con contraste y sin él, informada como normal, y SPECT cerebral donde se observó una hipoperfusión frontal bilateral.

La evaluación neuropsicológica consistió en la realización de: *Alzheimer Disease Assessment Scale*,¹⁷ Batería para la Evaluación de las Apraxias del HIGA "Eva Perón",¹⁸ *Rey Complex Figure Test and Recognition Trial*,¹⁹ *The Bells Test*,²⁰ Test de Boston para el Diagnóstico de la Afasia: adaptación española,²¹ y dibujos de figuras geométricas a la copia y a la orden. Sólo se registró la existencia de una disartria.

La evaluación de la escritura consistió en la realización de una batería de 21 pruebas diseñadas por los autores para sujetos adultos con idioma español como lengua materna. Estas pruebas evalúan los procesos de escritura centrales (que generan la ortografía de palabras y no palabras, independientemente de la modalidad de salida) y periféricos (que convierten en la información grafémica abstracta en códigos apropiados para las varias formas de salida).^{2,3} Las tareas consistieron en: dictado, copia directa y diferida, ensamblado de letras anagramas, imaginaria de letras, denominación escrita y deletreo oral. Los estímulos fueron: letras aisladas, sílabas sin sentido, palabras, no palabras, números y dibujos de objetos reales.

Los errores de escritura se clasificaron como: de letra (EL), fonológicamente plausibles (FP) o fonológicamente implausibles (FI); alográficos (A); de rasgo (ER), y omisiones de respuesta (OR).

El análisis de las respuestas en las 21 pruebas administradas reveló la presencia de una alteración limitada a la producción manuscrita, dado que el deletreo oral, el ensamblado de letras anagramas y la imaginaria de letras no presentaron casi ningún error. Específicamente, en 11 pruebas de salida manuscrita, al dictado, a la copia y a la denominación escrita (que requerían escritura de palabras y no palabras) el 86.51% de las respuestas contenían errores (449/519), que en su mayoría eran de rasgo (tabla 1).

Por otra parte, un análisis de las respuestas centrado en los errores de letra descartó la existencia de efectos de concreción, categoría gramatical, frecuencia de uso, complejidad morfológica, compleji-

Figura 1. Componentes periféricos de escritura (tomado de S. Rapcsak³).

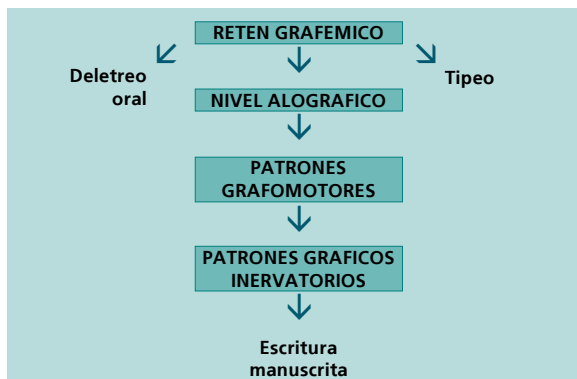


Tabla 1. Cantidad y porcentaje de respuestas con errores en copia, dictado y denominación escrita.

Errores	Cantidad de respuestas con errores	% de respuestas con errores
Errores aislados		
Errores de letra		
FP	0	0%
FI	1	0.22%
A	0	0%
Errores de rasgo		
Total errores aislados	432	96.21%
Errores combinados		
FP + ER	9	2%
FI + ER	6	1.34%
A + ER	1	0.22%
Total errores combinados	16	3.56%
Omisiones de respuesta		
Total aislados y combinados	449	100%

Nota: FP, FI, A, FP + ER, FI + ER, A + ER significan: fonológicamente plausible, fonológicamente implausible, alográfico, fonológicamente plausible y rasgo, fonológicamente implausible y rasgo, alográfico y rasgo.

dad silábica y tamaño.

En cuanto a los errores de rasgo, el 99.78% (448/449) de las respuestas contenían esta clase de error. De 3 572 letras escritas en esas respuestas, el 30.85% (1 102/3 572) contenían estos errores (tabla 2).

Para determinar la posible presencia de efectos de tamaño en la producción de errores de rasgo, se realizaron tres comparaciones: dictado de palabras y no palabras cortas vs. largas; dictado de letras aisladas vs. palabras y no palabras cortas; dictado de dígitos aislados vs. números de varios dígitos. Los resultados mostraron la existencia de diferencias estadísticamente significativas en las tres comparaciones (tablas 3, 4 y 5).

Finalmente, para determinar la posible presencia de diferencias en la producción de errores de rasgo, entre el dictado y la copia de palabras y no palabras, se realizaron tres nuevas comparaciones: dictado de palabras vs. no palabras; copia de palabras vs. no palabras; dictado de palabras y no palabras vs. copia de palabras y no palabras. En cuanto a la producción de rasgos, los resultados mostraron una ausencia de diferencias entre palabras y no palabras al dictado (84.95% de palabras y 78.33% de no palabras con errores

Tabla 2. Cantidad y porcentaje de letras con errores de rasgo en copia, dictado y denominación escrita.

Errores de rasgo	Cantidad de letras con errores de rasgo o cantidad de errores de rasgo	% de letras con errores de rasgo
a	700	63.52%
ef	289	26.23%
nr	49	4.45%
d	47	4.26%
o	14	1.27%
despl. punto "i"	2	0.18%
despl. acento	1	0.09%
Total	1 102	100%

Nota: a, ef, nr, d, o, despl. punto "i", despl. acento significan: adición de rasgo, error de formación, producción no reconocible, duplicación de rasgo, omisión de rasgo, desplazamiento del punto sobre la letra "i", desplazamiento de la ubicación del acento.

Tabla 3. Efecto de tamaño en respuestas con errores de rasgo: palabras y no palabras cortas vs. palabras y no palabras largas.

Rendimiento	Palabras y no palabras cortas	Palabras y no palabras largas	Total
Acierto	21 (52.5%)	1 (2.5%)	22 (27.5%)
Error	19 (47.5%)	39 (97.5%)	58 (72.5%)
Total	40 (100%)	40 (100%)	80 (100%)

$\chi^2 = 22.633$; $p = 0.000$

Tabla 4. Efecto de tamaño en respuestas con errores de rasgo: letras aisladas vs. palabras y no palabras cortas.

Rendimiento	Letras aisladas	Palabras y no palabras largas	Total
Acierto	52 (89.66%)	21 (52.5%)	73 (74.49%)
Error	6 (10.34%)	19 (47.5%)	25 (25.51%)
Total	58 (100%)	40 (100%)	98 (100%)

$\chi^2 = 15.299$; $p = 0.000$

Tabla 5. Efecto de tamaño en respuestas con errores de rasgo: dígitos aislados vs. números de varios dígitos.

Rendimiento	Dígitos aislados	Palabras y no palabras largas	Total
Acierto	10 (100%)	2 (20%)	12 (60%)
Error	0 (0%)	8 (80%)	8 (40%)
Total	10 (100%)	10 (100%)	20 (100%)

$\chi^2 = 10.208$; $p = 0.001$

Tabla 6. Palabras y no palabras con errores de rasgo: dictado vs. copia.

Rendimiento	Dictado	Copia	Total
Acierto	61 (16.09%)	8 (20%)	69 (13.83%)
Error	318 (83.90%)	112 (93.33%)	430 (86.17%)
Total	379 (100%)	120 (100%)	499 (100%)

$\chi^2 = 6.031$; $p = 0.014$

de rasgo) y entre palabras y no palabras a la copia (93.75% de palabras y 92.5% de no palabras con errores de rasgo). No obstante, se registró la presencia de una diferencia estadísticamente significativa entre dictado y copia, con una mayor cantidad de respuestas con errores de rasgo en la copia (tabla 6).

Discusión

La paciente presenta una agrafía periférica de tipo apráxica que compromete exclusivamente la salida manuscrita. La mayoría de sus errores afectan los rasgos componentes de cada letra, dando lugar a la producción de letras mal formadas. Estos errores se observan tanto en el dictado como en la copia de palabras y no palabras. Asimismo, los errores afectan los estímulos de mayor longitud (efectos de tamaño). Por lo tanto, el tipo de agrafía periférica que presenta es el de una agrafía apráxica ideomotora,¹⁵ por compromiso del retén grafomotor.

El rendimiento de esta paciente presenta una serie de caracterís-

ticas a resaltar. En primer lugar, una afectación en la formación también de los números, lo cual concuerda con la hipótesis que sugiere que el retén grafomotor es un espacio de memoria de corto plazo común para la escritura de palabras y de números.¹⁵ En segundo lugar, esta afectación selectiva de tipo apráxica se presenta disociada de una apraxia de los miembros y de una afasia. Estas disociaciones apoyan la hipótesis sobre mecanismos periféricos de la escritura independientes del procesamiento lingüístico oral y de las praxias de los miembros.²² Y en tercer lugar, el rendimiento de esta paciente es muy similar al de los pacientes hablantes de otras lenguas, informados en la bibliografía internacional.^{5, 6, 15}

En definitiva, nuestros hallazgos parecen confirmar la existencia de un retén grafomotor a nivel de los patrones grafomotores, cuya organización cognitiva y patrón de alteración pareciera ser constante entre las lenguas alfabéticas.

Los autores no manifiestan conflictos.

Bibliografía

- Ellis AW, Young AW. Ortografía y escritura. In: Ellis AW, Young AW, editors. Neuropsicología cognitiva humana. Madrid: Masson; 1992: 163-190.
- Ellis AW. Normal writing processes and peripheral acquired dysgraphias. *Lang Cogn Process* 1988; 3: 99-127.
- Rapcsak S. Disorders of writing. In: Rothi L, Heilman K, editors. Apraxia. The neuropsychology of action. East Sussex: Psychology Press; 1997: 149-172.
- Valenstein E, Heilman KM. Apraxic agnosia with neglect-induced paraphasia. *Arch Neurol* 1979; 36: 506-508.
- Rothi LJ, Heilman KM. Alexia and agraphia with spared spelling and letter recognition abilities. *Brain Lang* 1981; 12: 1-13.
- Roeltgen DP, Heilman KM. Apractic agnosia in a patient with normal praxis. *Brain Lang* 1983; 18: 35-46.
- Kapur N, Lawton NF. Dysgraphia for letters: a form of motor memory deficit? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1983; 46: 573-575.
- Baxter MD, Warrington EK. Ideational agnosia: a single case study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1986; 49: 369-374.
- Coslett HB, Gonzales-Rothi LJ, Valenstein E, Heilman KM. Dissociations of writing and praxis: two cases in point. *Brain Lang* 1986; 28: 357-369.
- Crory MA, Heilman KM. Letter imagery in a case of pure apraxic agnosia. *Brain Lang* 1988; 34: 147-156.
- Hodges JR. Pure apraxic agnosia with recovery after drainage of a left frontal cyst. *Cortex* 1991; 27: 469-473.
- Alexander MP, Fischer RS, Friedman R. Lesion localization in apractic agnosia. *Arch Neurol* 1992; 49: 246-251.
- Ohno T, Bando M, Nagura H, Ishii K, Yamanouchi H. Apraxic agnosia due to thalamic infarction. *Neurology*, 2000; 54: 2336-2339.
- Otsuki M, Soma Y, Arai T, Otsuka A, Tsuji S. Pure apraxic agnosia with abnormal writing stroke sequences: report of a Japanese patient with a left superior parietal haemorrhage. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999; 66: 233-237.
- Zettin M, Cubelli R, Perino C, Rago R. Impairment of letter formation: the case of "ideomotor" apraxic agnosia. *Aphasiology* 1995; 9 (3): 283-294.
- Ellis AW. Spelling and writing (and reading and speaking). In: Ellis AW, editor. Normality and pathology in cognitive functions. London: Academic Press; 1982: 113-146.
- Rosen WG, Mohs RC, Davis KL. A new rating scale for Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry* 1984; 141: 1356-1364.
- Politis DG, Margulis LE. Batería para la evaluación de las apraxias del HIGA "Eva Perón". No publicado, 1997.
- Meyers JE, Meyers KR. Rey complex figure test and recognition trial. Florida: Psychological Assessment Resources; 1995.
- Gauthier L, Dehaut F, Joannette Y. The Bells test: a quantitative and qualitative test for visual neglect. *Int J Clin Neuropsychol* 1989; 11: 49-54.
- García Albea JE, Sánchez Bernardos ML, Del Viso S. Test de Boston para el diagnóstico de la afasia: adaptación española. In: Goodglass H, Kaplan E, editors. Evaluación de la afasia y de trastornos relacionados. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 1996: 129-178.
- Heilman KM, Rothi LJG. Apraxia. In: Heilman KM, Valenstein E, editors. Clinical Neuropsychology. Nueva York: Oxford University Press; 1985: 1131-1150.