

Elevada prevalencia de infección por *Helicobacter pylori* en el linfoma gástrico de tipo MALT



Keith Haring. «Sin títulos». tinta vinílica sobre lona impermeabilizada. 1982.

«Cuando se utilizan métodos de diagnóstico adecuados, la prevalencia de infección por *Helicobacter pylori* en los linfomas gástricos de bajo grado es cercana al 90%.»

Laura M. Asenjo, Columnista Experta (especial para SIIC), Madrid, España. Pág. 237

Expertos invitados

Revisiones

Cuándo practicar un análisis genético molecular en pacientes con miocardiopatía hipertrófica

Eliecer Coto García, Oviedo, España. Pág. 215

Revisión de las características farmacológicas y clínicas de la dipirona

Gustavo José González, Buenos Aires, Argentina. Pág. 220

Abordaje natural de la depresión en atención primaria

Benjamín Pérez Franco, Arenas de San Pedro, España. Pág. 224

Alguns agentes virais se relacionam com neoplasias ou doenças autoimunes

Janaína Lisa Leite, Campinas, Brasil. Pág. 230

Originales

Impacto de la hiperinsulinemia sobre la función del ventrículo izquierdo en sujetos hipertensos

Ernesto Germán Cardona Muñoz, Guadalajara, México. Pág. 233

Elevada prevalencia de infección por *Helicobacter pylori* en el linfoma gástrico de tipo MALT

Laura M. Asenjo, Madrid, España. Pág. 237

La medicación dopaminérgica podría ser útil para mejorar el síndrome metabólico en la enfermedad de Parkinson

Giulio Scigliano, Milán, Italia. Pág. 242

Determinan el pronóstico y la influencia de la terapia endovesical en la recurrencia del cáncer vesical

Jorge García Rodríguez, Oviedo, España. Pág. 247

Analizan la incidencia de las hemoglobinopatías estructurales

José Manuel Calvo Villas, Arrecife de Lanzarote, España. Pág. 252

Entrevistas a Expertos

Utilidad de los macrólidos en las enfermedades respiratorias crónicas

Ricardo Jorge Gené, Buenos Aires, Argentina. Pág. 257

Papelnet SIIC

Bases conceptuales de la antropofetología neurofuncional

Carlos López Ramón y Cajal, Vigo, España. Pág. 260

Los trastornos del complemento influyen en el resultado del trasplante en pacientes con síndrome urémico hemolítico atípico

Alejandra Rosales, Innsbruck, Austria. Pág. 260

Describen las bases genéticas de la carcinogénesis del cáncer colorrectal

Carlos Mario Muñetón Peña, Medellín, Colombia. Pág. 260

Nefropatías relacionadas con el colágeno tipo IV

Roser Torra Balcells, Barcelona, España. Pág. 260

Instauración y evaluación de la CIE-10-mortalidad en España

Lluís Cirera Suárez, Murcia, España. Pág. 260

Más Papelnet SIIC, pág. 261-262

Crónicas de autores. Pág. 264

Casos clínicos. Pág. 276



Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC)

SIIC edita, en castellano y portugués, información científica relacionada con la medicina y la salud.

Cuenta con la experiencia y organización necesarias para desplegar su labor, reconocida por profesionales, entidades oficiales, asociaciones científicas, empresas públicas y privadas de la región y el mundo.

Sus consejeros y colaboradores son expertos de reconocida trayectoria internacional que califican los acontecimientos científicos destacando

SIIC edita, em espanhol e português, informação científica relacionada com a medicina e a saúde.

Sua experiência e organização são amplamente reconhecidas por profissionais, entidades oficiais, associações científicas, empresas públicas e privadas da região e do resto do mundo.

Seus conselheiros e colaboradores são especialistas com uma trajetória internacional reconhecida que avaliam os acontecimentos científicos destacando os mais importantes entre a grande oferta de informação.

SIIC publishes in Spanish and Portuguese, scientific information on medicine and healthcare.

SIIC has the experience and organization needed for this accomplishment, acknowledged by professionals, government agencies, scientific institutions, government enterprises, and international and regional private companies.

The board members and collaborators that belong to SIIC, are experts of world-renowned careers that review scientific research and information highlighting whatever is outstanding among the wide offering of available information.

SIIC publishes original and novel manuscripts written by prestigious researchers who have been specially invited.

SIIC promotes scientific research among the countries of the region, and contributes to its diffusion through its own media and related scientific institutions.

SIIC holds a selected editorial staff of physicians trained in objective writing techniques.

SIIC created in 1992, the International Net of Scientific Correspondents. Currently, more than 200 professionals form part of this Net. Their assignment is to gather information where and when it occurs.

SIIC is in contact with leading and authoritative scientific media in order to obtain timely specialized reports.

SIIC is pioneer in the development of data processing systems meant for the products and developments of the latest scientific information.

SIIC generated innovative productions such as Trabajos Distinguidos, Index Internacional, Temas Maestros, SIICDis, Sorpresas de Medicina, SIIC En Línea, Salud(i)Ciencia, Acontecimientos Terapéuticos, the news agency Sistema de noticias Científicas, Círculo de Lectores, Actualización, SIIC *En Internet* (www.siicsalud.com, www.saludpublica.com, www.siicginecologia.com).

SIIC En Internet is the tangible accomplishment of the permanent development and evolution of the organization.

Versión en inglés, colaboración:
Dr. Rosa María Hermitte
Directora PEMC SIIC

los principales entre la oferta masiva de información.

Publica artículos originales e inéditos escritos por prestigiosos investigadores, expresamente invitados.

Promociona la producción de la investigación científica en el ámbito de los países de la región. Contribuye a su difusión por los medios propios y de otras entidades científicas.

Dispone de un escogido comité de médicos redactores perfeccionado en técnicas de redacción objetivas.

Publica artigos originais e inéditos escritos por prestigiosos investigadores, especialmente convidados.

Promove a investigação científica no âmbito dos países da região. Contribui para sua difusão através de meios próprios e de outras entidades científicas.

Dispõe de um seleto comitê de médicos redatores especializados em técnicas de redação objetiva.

Em 1992 cria a Rede Internacional de Correspondentes Científicos, atualmente constituída por mais de 200 profissionais que selecionam a

SIIC veröffentlicht wissenschaftliche Information über Medizin und Gesundheit in spanischer und portugiesischer Sprache.

Verfügt über die notwendige Erfahrung und Organisation, um ihre Arbeit zu vollbringen, die von Sachverständigen, offizielle Vereinigungen, wissenschaftliche Vereine, öffentliche und private Unternehmen der Region und der Welt anerkannt ist.

Die Berater und Mitarbeiter der SIIC sind Experte mit anerkanntem internationalen Lebenslauf, sie qualifizieren wissenschaftliche Forschung und Information um von dem vielfältigen Informationsangebot nur das Wesentliche herauszufiltern.

SIIC veröffentlicht originale und neu erschienene Artikel von angesehenen Experten, die zu diesem Zweck ausdrücklich aufgefordert werden.

SIIC fördert wissenschaftliche Forschung in den Ländern der Region, deren Verbreitung sie durch eigene Medien, und mit Hilfe wissenschaftlicher Vereine betreibt.

SIIC verfügt über einen auserwählten Verfasserausschuss von Ärzten, der mit objektiver Redaktionstechnik ausgebildet wird. Gründet im Jahre 1992 das Internationale Netz wissenschaftlicher Vertreter, dem heute über 200 Fachleute angehören. Ihre Aufgabe ist es, neue wissenschaftliche Information an Ort und Stelle aufzugreifen.

Hält ständigen Kontakt zu strategischen wissenschaftlichen Medien, um unverzüglich die spezialisierte Information für die erforderlichen Aktivitäten zu erhalten.

Ist Pionier in der Entwicklung von Informationssystemen, die zur unverzüglichen Aufnahme und Verteilung aktualisierter wissenschaftlicher Information dienen.

Erschuf neue Werke wie Trabajos Distinguidos, Index Internacional, Temas Maestros, SIICDis, Sorpresas de Medicina, SIIC En Línea, Salud (i) Ciencia, Acontecimientos Terapéuticos, agencia Sistema de Noticias Científicas, Círculo de Lectores, Actualización, SIIC *En Internet* (www.siicsalud.com, www.saludpublica.com, www.siicginecologia.com).

SIIC im Internet ist ein Beispiel für die ständige Entwicklung und Evolution die diese Organisation kennzeichnen.

Versión en alemán, colaboración:
Dr. Emilio Schlump
Columnista Experto SIIC

Constituyó en 1992 la Red Internacional de Corresponsales Científicos, actualmente integrada por más de 200 profesionales, cuya misión es recoger información en el lugar y momento en que se produce.

Se relaciona con los medios científicos estratégicos para obtener sin demora las comunicaciones especializadas que sus actividades requieren.

Es pionera en la generación de sistemas informatizados para la producción y distribución instantánea de información científica.

informação no lugar e momento em que ela se produz.

SIIC relaciona-se com os meios científicos estratégicos para obter, rapidamente, as informações especializadas necessárias as suas atividades.

É pioneira na geração de sistemas informatizados para a produção e distribuição instantânea de informação científica.

Criou obras inovadoras como Trabalhos Destacados, Index Internacional, Temas Maestros, SIICDis, Sorpresas de Medicina, SIIC

La SIIC ha l'esperienza e l'organizzazione necessaria per questo compito, è riconosciuta da professionisti, agenzie di governo, istituzioni scientifiche, aziende governative e compagnie private regionali ed internazionali.

I membri del Consiglio e i collaboratori che fanno parte della SIIC sono esperti di fama mondiale che esaminano la ricerca e l'informazione scientifica evidenziando ciò che è rilevante tra l'ampia offerta dell'informazione disponibile.

La SIIC pubblica manoscritti originali e nuovi, scritti da prestigiosi ricercatori che sono stati specificamente invitati a scrivere sull'argomento. La SIIC promuove la ricerca scientifica tra i paesi della regione e contribuisce alla sua diffusione attraverso i propri mezzi di comunicazione e le istituzioni scientifiche affiliate.

La SIIC è composta da uno staff editoriale di medici selezionati, esperti nelle materie che sono oggetto di pubblicazione.

La SIIC è stata creata nel 1992 dalla rete internazionale di corrispondenti scientifici. Oggi, più di 200 professionisti fanno parte di questa rete. Il loro compito è quello di raccogliere informazioni dove e quando vengono riportate.

La SIIC è in contatto con i principali e più autorevoli mezzi di comunicazione scientifica allo scopo di ottenere in breve tempo reports specializzati.

La SIIC è pioniera nello sviluppo di sistemi di elaborazione dei dati per la produzione e la divulgazione della più recente informazione scientifica.

La SIIC ha costituito innovativi sistemi quali Trabajos Distinguidos, Index Internacional, Temas Maestros, SIICDis, Sorpresas de Medicina, SIIC En Línea, Salud(i)Ciencia, Acontecimientos Terapéuticos, agencia Sistema de Noticias Científicas, Círculo de Lectores, Actualización, SIIC *En Internet* (www.siicsalud.com, www.saludpublica.com, www.siicginecologia.com).

La presenza della SIIC in Internet con un suo sito è una tangibile conferma dello sviluppo permanente e dell'evoluzione dell'organizzazione.

Versión en italiano, colaboración:
Prof. Salvatore Dessole
Columnista Experto SIIC

Creó obras innovadoras como Trabajos Distinguidos, Index Internacional, Temas Maestros, SIICDis, Sorpresas de Medicina, SIIC En Línea, Salud(i)Ciencia, Acontecimientos Terapéuticos, agencia Sistema de Noticias Científicas, Círculo de Lectores, Actualización, SIIC *En Internet* (www.siicsalud.com, www.saludpublica.com, www.siicginecologia.com).

SIIC En Internet es la expresión concreta de la evolución y desarrollo permanente de la organización.

En Línea, Salud(i)Ciencia, Acontecimientos Terapéuticos, agência Sistema de Noticias Científicas, Círculo de Lectores, Actualización, SIIC *En Internet* (www.siicsalud.com, www.saludpublica.com, www.siicginecologia.com).

SIIC En Internet é a expressão concreta da evolução e desenvolvimento permanente da organização.

Versión en portugués, colaboración:

Nelson P. Bressan
Secretario de Redacción SIIC
(portugués)

La SIIC édite, en espagnol et en portugais, information scientifique en relation avec la médecine et la santé.

La SIIC possède l'expérience et l'organisation nécessaires pour développer ses activités. Elle est reconnue par des professionnels, des organisations gouvernementales, des sociétés scientifiques, ainsi que par des entreprises publiques et privées régionales et mondiales.

Ses conseillers et collaborateurs sont des experts reconnus internationalement. Ils qualifient les événements scientifiques et sélectionnent les plus importants parmi la littérature internationale.

Publie des articles originaux et inédits rédigés par des investigateurs de prestige, invités à cette occasion.

Stimule la recherche scientifique dans l'Amérique Latine. Participe à la diffusion des informations scientifiques.

Dispose d'un comité de rédaction médical qualifié.

Depuis 1992 dispose d'un réseau international de correspondants scientifiques, composé actuellement de 200 professionnels. Leur rôle est de recueillir rapidement des informations où s'est produit l'événement.

La SIIC est en étroite relation et communication avec des institutions hautement spécialisées.

La SIIC est en étroite relation et communication avec des institutions hautement spécialisées.

A créée des ouvrages innovants tels que: Trabajos Distinguidos, Index Internacional, Temas Maestros, SIICDis, Sorpresas de Medicina, SIIC En Línea, Salud(i)Ciencia, Acontecimientos Terapéuticos, agence Sistema de Noticias Científicas, Círculo de Lectores, Actualización, SIIC *En Internet* (www.siicsalud.com, www.saludpublica.com, www.siicginecologia.com).

SIIC En Internet est l'expression concrète de l'évolution et du développement de cette société d'édition.

Versión en francés, colaboración:
Dr. Juan Carlos Chachques
Director Oficina Científica SIIC Paris

Salud Ciencia

órgano de la

Sociedad Iberoamericana de Información Científica
(SIIC)

Año XVI, Volumen 17, Número 3 - Diciembre 2009

Publicación disponible en
www.siicsalud.com/main/salicienew.htm

Salud(i)Ciencia es indizada por

Embase, Scopus, Elsevier Bibliographic Databases, Science Citation Index Expanded (SciSearch) y Journal Citation Reports/Science Edition (Thomson Scientific), Base de Datos LILACS, Latindex, Catálogo Latindex, Ulrich's Periodical Directory, SIIC *Data Bases* y otras.



**Sociedad Iberoamericana
de Información Científica**

Buenos Aires - Madrid - México DF - San Pablo - Barcelona

Misión y Objetivos

Salud(i)Ciencia publica artículos originales, revisiones, casos clínicos, crónicas objetivas, entrevistas y otros documentos en los que participan reconocidos investigadores de la región y el mundo. Adhiere a los principales consensos y requisitos internacionales que regulan la producción autoral y editorial de documentación científica biomédica.

Somete su contenido a revisión científica editorial, externa e interna. Incluye la breve sección *Colegas informan* en la que se editan resúmenes de novedades seleccionadas provistas por editoriales colegas del mundo.

Salud(i)Ciencia fomenta la actualización y formación científica continua de la comunidad médica de habla hispana y portuguesa. Promociona y divulga la investigación regional en medicina y salud. Edita aquellos trabajos cuya calidad es confirmada por los profesionales asesores que intervienen en la selección y juzgamiento de los documentos que se publican.

La revista Salud(i)Ciencia invita a destacados autores de todo el mundo, especialistas en materias de interés para los colegas de habla hispana y portuguesa, para que presenten sus estudios inéditos a la amplia comunidad biomédica que representa. Las investigaciones escritas en inglés, luego de aprobadas, son traducidas al castellano o portugués por profesionales integrantes del cuerpo de traductores especializados de la institución. Los artículos son sometidos a controles de calidad que aseguran su fidelidad a los textos originales.

Salud(i)Ciencia promociona el castellano y el portugués por ser las lenguas predominantes de Iberoamérica, considerándolas irremplazables en la transmisión y comprensión unívoca para el estudio y actualización científica de la mayoría de los profesionales que habitan la región.

El contenido científico de Salud(i)Ciencia es responsabilidad de los autores que escribieron los textos originales. Las empresas e instituciones que contratan las páginas donde se publican los avisos publicitarios son únicos responsables de la información que contienen.

Las obras de arte de la presente edición han sido seleccionadas de SIIC *Art Data Bases*
Pág. 280 - Joe Sorren, «Cine Capri», óleo sobre papel, 1997; pág. 282 - Fito Espinosa, «Visor», tinta china y acrílico sobre cartulina, 2008;
pág. 286 - Carlos Orduña Barrera, «El hombre de las máscaras», óleo sobre tela, 2007; pág. 288 - Germán Piqueras Arona, «Lactancia (Medicina 5)», acrílico sobre tela, 2009; pág. 291 - Christian Dittus Benavente, «Niños bajo la lluvia», acuarela sobre papel, 2009.



Información adicional en www.siicsalud.com:
otros autores, conflictos de interés, etc.



Artículo completo en www.siic.info

SIIC publica ocho números por volumen comprendido entre marzo y abril del año siguiente. Los ejemplares se distribuyen por correo aéreo o de superficie a los suscriptores de Iberoamérica y el *Resto del Mundo*.

Suscripción anual

Argentina (pesos argentinos): Institucional, \$ 310; Profesionales, \$ 380; Residentes, \$ 180.

Países del Mercosur: Institucional, u\$s 250; Profesionales, u\$s 180; Residentes, u\$s 140.

Iberoamérica: Institucional, u\$s 430; Profesionales, u\$s 310; Residentes, u\$s 250.

Resto del mundo: Institucional, u\$s 660; Profesionales, u\$s 540; Residentes, u\$s 480.

Los pagos pueden efectuarse mediante tarjetas de crédito de circulación internacional y por medio de transferencias o giros bancarios. Para mayor información comunicarse con Investigación+Documentación S.A., empresa responsable, productora gráfica y propietaria de Salud(i)Ciencia y representante comercial exclusiva de SIIC: i+d@siicsalud.com, tel.: +54 11 4343 5767.

Los valores de las suscripciones incluyen todos los gastos de envío.

Reproducciones de contenido

Las fotocopias o reproducción del contenido parcial o total de Salud(i)Ciencia están permitidas para uso exclusivamente personal en la medida que el solicitante respete la legislación nacional e internacional de derechos de autor.

Los interesados que requieran múltiples reproducciones o copias sistemáticas de artículos o segmentos de la revista Salud(i)Ciencia, con fines comerciales, educativos o personales, deberán comunicarse previamente con Investigación+Documentación S.A.: i+d@siicsalud.com, tel.: +54 11 4343 5767.

Rafael Bernal Castro
Director Editorial

Prof. Rosa María Hermitte
Directora PEMC-SIIC

Dr. Marcelo Corti
Dirección Científica

Consejo Editorial (Editorial Board)

Programa SIIC de Educación Médica Continuada (PEMC-SIIC)

- Prof. Dr. Elías N. Abdala**, Psiquiatría, Psiconeuroendocrinología. Profesor Titular Universidad del Salvador, Buenos Aires (BA), Argentina (Arg.).
- Dr. Miguel Allevato**, Dermatología. Profesor Titular de Dermatología, Fundación Barceló, BA, Arg.
- Prof. Dr. Michel Batlouni**, Cardiología. Professor de Pós-Graduação em Cardiologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, San Pablo, Brasil.
- Prof. Dr. Pablo Bazerque**, Medicina Farmacéutica. Profesor Extraordinario Emérito, Universidad de Buenos Aires (UBA), BA, Arg.
- † **Prof. Dr. Carlos Bertolasi**, Cardiología. Académico Titular de la Academia Nacional de Medicina, BA, Arg. Consultor Honorario de SIIC.
- Dra. Daniela Bordalejo**, Psiquiatra, BA, Arg. Coordinadora Científica Colección Trabajos Distinguidos (TD) Salud Mental.
- Dr. Itzhak Brook**, Profesor de Pediatría, Departamento de Pediatría, Georgetown University School of Medicine, Washington DC, EE.UU.
- Dr. Oscar Bruno**, Endocrinólogo. Profesor Titular Consulto de Medicina, Facultad de Medicina, UBA, BA, Arg. Director Científico TD Neuroendocrinología.
- Prof. Emérito Dr. Alfredo Buzzi**, Medicina Interna. Decano de la Facultad de Medicina, UBA, BA, Arg.
- Dr. Rafael Castro del Olmo**, Traumatología. Hospital Universitario de la Clínica de la Virgen de la Macarena, Sevilla, España.
- Dr. Juan C. Chachques**, Cirugía Cardiovascular. Director de Investigación Clínica y Quirúrgica del Departamento de Cirugía Cardiovascular de los Hospitales Pompidou y Broussais, París, Francia
- Prof. Dr. Reinaldo Chacón**, Oncología. Director Académico, Jefe Servicio de Oncología Clínica, Instituto Alexander Fleming, BA, Arg.
- Dr. Boonsri Chanrachakul**, Profesor Adjunto y Consultor, Especialista en Medicina Materno Fetal. Division of Maternal Fetal Medicine, Department of Obstetrics and Gynaecology, Faculty of Medicine, Ramathibodi Hospital, Mahidol University, Bangkok, Tailandia
- Dr. Luis A. Colombato**, Gastroenterología, Hepatología. Jefe del Servicio de Gastroenterología, Hospital Británico de Buenos Aires, BA, Arg.
- Prof. Dr. Marcelo Corti**, Infectología. Jefe de División VIH/SIDA Hospital de Enfermedades Infecciosas «Francisco J. Muñiz», BA, Arg.
- Dr. Carlos Crespo**, Cardiología. Hospital Italiano Garibaldi, BA, Arg.
- Dr. Jorge Daruich**, Hepatología. Jefe de Hepatología del Hospital de Clínicas José de San Martín, UBA, BA, Arg. Director Científico Colección Temas Maestros (TM) Hepatitis.
- Prof. Dra. Perla David Gálvez**, Profesor Asociado de Pediatría, División Ciencias Médicas Sur. Neuróloga Infantil, Unidad de Neurología Pediátrica, Hospital «Dr. Exequiel González Cortés», Facultad de Medicina Universidad de Chile, Santiago, Chile
- Dr. Eduardo de la Puente**, Farmacólogo, BA, Arg. Director Científico TD Medicina Farmacéutica.
- Dr. Ricardo del Olmo**, Neumónólogo, BA, Arg. Director Científico TD Medicina Respiratoria.
- Dra. Blanca Diez**, Pediatría. Comité de Oncología, Sociedad Argentina de Pediatría, BA, Arg.
- Dr. Bernardo Dosoretz**, Oncología. Comité de Radioterapia de la Asociación Médica Argentina, BA, Arg.
- Dr. Ricardo Drut**, Anatomía Patológica y Pediatría. Hospital de Niños Sor María Ludovica, La Plata, Arg.
- Dr. Gastón Duffau Toro**, Profesor Titular de Pediatría. Director de Investigación para Médicos en el Programa de Especialización en Pediatría. Presidente de la Comisión de Evaluación Académica de la Facultad de Medicina de la Universidad de Chile, Santiago, Chile.
- Dr. Juan Enrique Duhart**, Medicina Interna. Profesor consultor, Hospital de Clínicas José de San Martín, Facultad de Medicina, UBA, BA, Arg.
- Dr. Roberto Elizalde**, Ginecología, BA, Arg. Director Científico TD Obstetricia y Ginecología.
- Prof. Dr. Miguel Falasco**, Clínica Médica. Asociación Médica Argentina, BA, Arg.
- Prof. Dr. Germán Falke**, Pediatría. Profesor Consulto, Facultad de Medicina, UBA, BA, Arg.
- Dr. Andrés J. Ferreri**, Departamento de Radioquimioterapia, San Raffaele H Scientific Institute, Milán, Italia
- † **Prof. Dr. Pedro Figueroa Casas**, Ginecología. Profesor Asociado de Ginecología, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Rosario, Rosario, Arg.
- Dr. Juan Gagliardi**, Cardiología. Coordinador de Unidad Coronaria de la Clínica del Sol, BA, Arg. Director Científico TD Factores de Riesgo.
- Prof. Dr. Jorge García Badaracco**, Psiquiatría. Instituto Universitario de Ciencias Biomédicas de la Fundación Favaloro, BA, Arg.
- Dr. J. G. de la Garza Salazar**, Oncohematología. Ex Presidente del Instituto Nacional de Cancerología, México DF, México.
- Dra. Estela Giménez**, Toxicología. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica, BA, Arg.
- Dra. Rosália Gouveia Filizola**, Profesora Adjunto IV de Endocrinología. Hospital Universitário Lauro Wanderley. Universidad Federal da Paraíba UFPB, Joao Pessoa, Brasil.
- Dra. Liliana Grinfeld**, Cardiología. Presidente de la Fundación Cardiológica Argentina, BA, Argentina.
- Prof. Dr. Vicente Gutiérrez Maxwell**, Cirujano General. Presidente del Consejo de Ética Médica, Academia Nacional de Medicina, BA, Arg.
- Dr. Alfredo Hirschon Prado**, Cardiología. Rosario, Arg. Director Ejecutivo TD Cardiología.
- Dr. Rafael Hurtado**, Hematología. Hematólogo titular, Director General Hematología-Oncología, Instituto Nacional de la Nutrición Salvador Zubirán, México DF, México.
- Dr. Mark R. Hutchinson**, Director del Servicio de Medicina del Deporte, Universidad de Illinois, Department of Orthopaedics, Chicago, EE.UU.
- Prof. Dr. León Jaimovich**, Dermatología. BA, Arg.
- † **Dra. Silvia Jovtis**, Oncología. Jefe del Servicio de Oncología, Complejo Médico Policial Churrucá-Visca, BA, Arg.
- Dr. Gary T. C. Ko**, Director del Centro Endocrinológico y de Diabetes, Departamento de Medicina, Nethersole Hospital, Tai Po, NT, Hong Kong, China
- Dra. Vera Koch**, Jefe de Unidad de Nefrología Pediátrica. Instituto da Criança, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidad de São Paulo, San Pablo, Brasil
- Dr. Miguel A. Larguía**, Pediatría. Jefe de División Neonatología del Hospital Materno Infantil «Ramón Sardá», BA, Arg.

- Dr. Oscar Levalle**, Endocrinólogo, BA, Arg. Director Científico Claves de Endocrinología
- Dr. Daniel Lewi**, Oncólogo. Servicio de Oncología, Hospital Fernández, BA, Arg. Director Científico TD Oncología
- Prof. Dr. Antonio Lorusso**, Ginecología. Director de la Escuela de Obstetricia y Ginecología de la Federación Argentina de Sociedades de Ginecología y Obstetricia, Arg.
- Dra. Zulema Man**, Osteoporosis y Osteopatías Médicas. Directora Médica, Centro Tiempo, BA, Arg.
- Prof. Dr. Néstor P. Marchant**, Psiquiatría. Director Médico del Hospital Dr. Braulio A. Moyano y Presidente de la Asociación Argentina de Psiquiatras, BA, Arg.
- Prof. Dr. Olindo Martino**, Infectología. Académico Titular, Academia Nacional de Medicina, BA, Arg.
- Dr. Jorge Máspero**, Neumonólogo, BA, Arg. Director Científico TM Asma.
- Dr. Carlos Mautalén**, Endocrinología y Osteopatías Médicas. Médico Consultor del Servicio de Osteopatías Médicas, Hospital de Clínicas José de San Martín; Departamento de Endocrinología, UBA, BA, Arg.
- Dr. Pablo Mazure**, Gastroenterología. Director Honorario de la Revista Acta Gastroenterológica Latinoamericana, Sociedad Argentina de Gastroenterología, BA, Arg.
- Dr. José María Méndez Ribas**, Ginecología. Profesor Asociado de Ginecología y Director del Programa de Adolescencia del Hospital de Clínicas José de San Martín, UBA, BA, Arg.
- Dr. Alberto Monchablón Espinoza**, Psiquiatría. Profesor Regular Adjunto del Departamento de Salud Mental y Profesor a cargo de la Unidad Docente Hospital «Braulio A. Moyano»; Departamento de Salud Mental, Facultad de Medicina, UBA, BA, Arg. Director Científico TD Salud Mental.
- Dr. Oscar Morelli**, Nefrología. Sociedad Argentina de Medicina Interna; Hospital Francés, BA, Arg.
- Prof. Dra. Amelia Musacchio de Zan**, Psiquiatría. Directora de la Comisión de Psiquiatría del Consejo de Certificación de Profesionales Médicos (CCPM), Directora de la Carrera de Especialización en Psiquiatría, Unidad Académica Hospital Borda, Facultad de Medicina, UBA, BA, Arg. Directora Científica Claves de Psiquiatría.
- Prof. Dr. Roberto Nicholson**, Ginecología. Fundación E. Nicholson, BA, Arg.
- Dr. Yasushi Obase**, Post doctoral fellow, Skin and Allergy Hospital, Helsinki University Central Hospital, Helsinki. Second Department of Internal Medicine, Nagasaki University School of Medicine, Nagasaki, Japón.
- Prof. Dr. Domingo Palmero**, Neumotisiología. Prof. Titular de Neumonología, Universidad del Salvador, BA, Arg.
- Prof. Dr. Omar J. Palmieri**, Infectología. Profesor Titular Consulto de Enfermedades Infecciosas, Facultad de Medicina, UBA, BA, Arg.
- Dr. Rodolfo Sergio Pasqualini**, Ginecología. Fundador y Director Médico del Instituto Médico Halitus, BA, Arg.
- Dr. Santiago Pavlovsky**, Hematología. Miembro asesor desde 2002 del *International Network for Cancer Treatment and Research*, Bruselas, Bélgica; Director Científico de Fundación Argentina contra la Leucemia, BA, Arg.
- Prof. Dr. Jorge A. Pilheu**, Neumonología. Profesor Titular y Profesor Consultor de Tisioneumonología, Facultad de Medicina, UBA, BA, Arg.
- Dr. Eduardo Pro**, Medicina Interna. Tecnología Educativa, Facultad de Medicina, UBA, BA, Arg.
- Prof. Dra. María Esther Río**, Nutrición. Facultad de Farmacia y Bioquímica, UBA, BA, Arg.
- Dr. Dina E. E. Rizk**, Associate Professor. Department of Obstetrics and Gynaecology, Faculty of Medicine and Health Sciences, United Arab Emirates University, Al-Ain, Emiratos Arabes Unidos.
- Prof. Dr. Guillermo Roccatagliata**, Profesor Titular y Director del Departamento de Pediatría de la Facultad de Medicina, UBA; miembro del Consejo Directivo, Facultad de Medicina, UBA; Director de la Unidad Docente Académica (UDA) del Hospital Garrahan, BA, Arg. Director Científico TD Pediatría
- Dr. Gonzalo Rubio**, Oncología. Fundación Dr. Estévez, BA, Arg.
- Dra. Graciela B. Salis**, Gastroenterología. Directora del Curso de Posgrado de Gastroenterología, Universidad del Salvador, BA, Arg.
- Dr. Ariel Sánchez**, Endocrinología, Genética. Centro de Endocrinología, Rosario, Arg.
- Dr. Miguel San Sebastián**, Investigador en el Instituto de Epidemiología y Salud Comunitaria «Manuel Amunárriz», Quito, Ecuador
- Dr. Amado Saúl**, Dermatología. Consultor Técnico del Servicio de Dermatología del Hospital General de México, México DF, México.
- Dra. Graciela Scagliotti**, Obstetricia, BA, Arg. Directora Científica TD Obstetricia y Ginecología.
- Prof. Dra. Elsa Segura**, Epidemiología. Instituto Fataha Chaben, Consejo de Investigaciones Científicas y Técnicas, BA, Arg.
- Dra. Sunita Sharma**, Lecturer in Pharmacology Department, Indira Gandhi Government Medical College & Mayo Hospital, Nagpur, India
- Dr. Fernando Silberman**, Ortopedia y Traumatología. Prof. Emérito de la UBA, BA, Arg.
- Prof. Dr. Norberto Terragno**, Prof. Titular Consulto, Director Unidad de Farmacología Clínica, II Cátedra de Farmacología, Facultad de Medicina, UBA, BA, Arg.
- Dra. Virginia Torres Schall**, Psicóloga, Mestre em Ciências Biológicas e Doutora em Educação, Pesquisadora Titular, Instituto Oswaldo Cruz /Centro de Pesquisas René Rachou, Fundação Oswaldo Cruz. Belo Horizonte, Brasil
- Dr. Eyail Sheiner**, Especialista en Medicina Materno-Fetal, Departamento de Obstetricia y Ginecología, Centro Médico de la Universidad Soroka, Beer-Sheva, Israel.
- Prof. Dr. Roberto Tozzini**, Ginecología. Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Rosario, Rosario, Arg.
- Dr. Marcelo Trivi**, Cardiología. Jefe del Servicio de Cardiología Clínica del Instituto Cardiovascular de BA, Arg. Director Científico TD Cardiología.
- Dr. Ing. Máximo Valentinuzzi**, Fisiología Biofísica-Bioingeniería. Departamento de Bioingeniería del Instituto Superior de Investigaciones Biológicas, Universidad Nacional de Tucumán, San Miguel de Tucumán, Arg.
- Dr. José Vázquez**, Urologo, BA, Arg. Director Científico TD Urología.
- Dr. Eduardo Vega**, Osteopatías Médicas. Centro de Osteopatías Médicas de BA, Arg.
- Prof. Dr. Alberto M. Woscoff**, Dermatología. Profesor Titular de la Cátedra de Dermatología, Facultad de Medicina, UBA, BA, Arg.
- Dr. Roberto Yunes**, Psiquiatría. Director Hospital Municipal Infante Juvenil «Dra. Carolina Tobar García», BA, Arg.
- Dr. Ezio Zufardi**, Cardiología. Fundación Favaloro, BA, Arg.

La nómina completa de miembros de los Comités de Expertos por Especialidad de SIIC puede consultarse en:

www.siic.com/main/siicestr.htm

| | Página | | Página |
|--|--------|--|--------|
| Noticias Propias | 212 | Analizan la incidencia de las hemoglobinopatías estructurales | |
| ■ SIIC Informa | | <i>La prevalencia global de portadores de hemoglobinopatías estructurales, detectadas mediante electroforesis a pH alcalino, fue 9.44 por mil.</i> | 252 |
| La adhesión al tratamiento en osteoporosis | 214 | ■ Entrevistas a Expertos | |
| Expertos Invitados | | Utilidad de los macrólidos en las enfermedades respiratorias crónicas | |
| ■ Revisiones | | <i>Los macrólidos se han usado desde hace años con el objetivo de lograr efectos antiinflamatorios beneficiosos en pacientes con distintas patologías.</i> | 257 |
|  Cuándo practicar un análisis genético molecular en pacientes con miocardiopatía hipertrófica | | ■ Papelnet SIIC | |
| <i>Para la mayoría de las mutaciones implicadas en la miocardiopatía hipertrófica no se puede derivar un comportamiento clínico definido, algo que se podía suponer si se tiene en cuenta que las manifestaciones de esta enfermedad son heterogéneas, incluso entre los afectados de una misma familia.</i> | | Bases conceptuales de la antropofetología neurofuncional | |
| Revisión de las características farmacológicas y clínicas de la dipirona | 215 | <i>Explorar funciones fetales desde el punto de vista del medio fetal y no a partir de cuándo adquiere las funciones que alcanza en el medio extrauterino es un nuevo concepto que puede permitir establecer respuestas y reacciones que marquen situaciones de riesgo o definir nuevas ideas útiles como base de trabajo.</i> | 260 |
| <i>Se revisa el perfil farmacodinámico, farmacocinético, eventos adversos y lugar de la dipirona en la práctica clínica.</i> | 220 | Los trastornos del complemento influyen en el resultado del trasplante en pacientes con síndrome urémico hemolítico atípico | |
| Abordaje natural de la depresión en atención primaria | | <i>Las mutaciones en las proteínas reguladoras del complemento tienen un papel importante en la patogénesis del síndrome urémico hemolítico atípico y en los resultados después del trasplante renal.</i> | 260 |
| <i>La entrevista clínica, centrada en el paciente y su contexto, es la clave para facilitar el diagnóstico y el tratamiento de la depresión y ansiedad en medicina de familia.</i> | 224 | Describen las bases genéticas de la carcinogénesis del cáncer colorrectal | |
| Alguns agentes virais se relacionam com neoplasias ou doenças autoimunes | | <i>En la evolución del cáncer colorrectal se han descrito diferentes vías genéticas, como las vías supresora, mutadora y epigenética, las cuales explican su origen genético.</i> | 260 |
| <i>Nossos estudos comprovam uma maior prevalência de herpesvírus tipo 6 em pacientes transplantados renais do que numa população controle e mostram que polimorfismos no gene TP53 poderiam influenciar na suscetibilidade à infecção por este vírus.</i> | 230 | Nefropatías relacionadas con el colágeno tipo IV | |
| ■ Originales | | <i>La identificación de las mutaciones de los genes que codifican el colágeno IV tiene importantes consecuencias en el diagnóstico, pronóstico y seguimiento de las enfermedades relacionadas.</i> | 260 |
| Impacto de la hiperinsulinemia sobre la función del ventrículo izquierdo en sujetos hipertensos | | Instauración y evaluación de la CIE-10-mortalidad en España | |
| <i>En las mujeres, la hiperinsulinemia aumenta significativamente la masa ventricular y deteriora la función diastólica del VI en pacientes hipertensos no diabéticos.</i> | 233 | <i>La décima revisión de la Clasificación Internacional de Enfermedades es el mayor cambio cuantitativo y cualitativo desde la sexta revisión. Tras evaluar en España el impacto del cambio entre CIE, en las listas tabulares estadísticas de mortalidad mediante las razones de comparabilidad, se evidencian modificaciones importantes en magnitud y significación estadística. Sin embargo, un estudio local muestra que no existen diferencias en los períodos de inflexión de la tendencia temporal de las principales causas de muerte en veinticinco años, con o sin corregir por CIE, excepto para causas infrecuentes o poco específicas.</i> | 260 |
| Elevada prevalencia de infección por <i>Helicobacter pylori</i> en el linfoma gástrico de tipo MALT | | Recurrencia del síndrome nefrótico con glomerulosclerosis focal y segmentaria luego del trasplante renal en niños | |
| <i>La prevalencia de la infección por <i>H. pylori</i> en pacientes con linfoma gástrico de tipo MALT parece depender del número y tipo de técnicas diagnósticas utilizadas para detectar la infección, del grado histológico y de la profundidad de la invasión tumoral.</i> | 237 | <i>Actualmente, la plasmaféresis es el método más utilizado para la prevención de recurrencia en receptores con síndrome nefrótico y glomerulosclerosis focal y segmentaria.</i> | 261 |
|  La medicación dopaminérgica podría ser útil para mejorar el síndrome metabólico en la enfermedad de Parkinson | | Protocolo de estudio del retraso mental | |
| <i>Los pacientes con enfermedad de Parkinson presentan una reducción en sus factores de riesgo de enfermedades vasculares, probablemente debido a una deservación simpática generalizada y a la estimulación central y periférica de los receptores dopaminérgicos D1/D2 por el tratamiento con levodopa. La medicación dopaminérgica puede ser útil para el tratamiento de los trastornos cardiovasculares.</i> | 242 | <i>La reciente aparición de nuevas tecnologías de alto rendimiento cada vez más sensibles y con mayor capacidad de análisis posibilita la detección de nuevos reordenamientos crípticos desequilibrados responsables de retraso mental.</i> | 261 |
| Determinan el pronóstico y la influencia de la terapia endovesical en la recurrencia del cáncer vesical | | | |
| <i>La recidiva previa durante el primer año y la multiplicidad (3 o más tumores) disminuyen el tiempo hasta la recurrencia superficial. Además, una técnica quirúrgica apropiada y el empleo de instilaciones vesicales incrementan ese tiempo.</i> | 247 | | |

| | Página | | Página |
|--|--------|---|--------|
| Las estrategias para prevenir el consumo de drogas ilícitas deben aplicarse a temprana edad <i>Para prevenir el consumo de drogas entre los adolescentes, las estrategias deben comenzar en edades más tempranas, centrándose en los niños con conductas de riesgo.</i> | 261 | Alteraciones en la ideación de pacientes anoréxicas y sus implicaciones <i>Se estudió el funcionamiento cognitivo de pacientes anoréxicas, tipo restrictivo, y se detectó como patognomónico alteraciones en el área de la ideación.</i> | 270 |
| El cateterismo venoso central percutáneo neonatal debe realizarse sólo en casos de imperiosa necesidad <i>El cateterismo venoso central percutáneo es un procedimiento necesario sólo cuando sea imperioso, en pacientes pediátricos que tienen una condición crítica, aunque la tendencia en los últimos años es a declinar la realización de este proceder.</i> | 262 | O perfil de citocinas asociado com esquistossomose crônica humana <i>Tanto o perfil de citocinas em células mononucleares do sangue periférico dos pacientes avaliados em graus de fibrose, bem como do perfil de citocinas daqueles que evoluíram com progressão de fibrose na segunda avaliação sugerem que as citocinas tipo 2 são mediadoras das etapas iniciais da fibrose hepática na esquistossomose.</i> | 270 |
| Diagnóstico y tratamiento de la hepatitis C crónica en las prisiones <i>Los avances científicos y tecnológicos en el diagnóstico y tratamiento de la hepatitis C crónica también deben alcanzar a la población penitenciaria.</i> | 262 | Quimioterapia con desmopresina en cáncer mamario <i>En un modelo preclínico, la desmopresina contribuye a contener la agresividad y diseminación de tumores mamaros residuales. Este compuesto peptídico podría complementar el tratamiento con citotóxicos convencionales.</i> | 272 |
| Cómo valorar al paciente terminal desde la perspectiva de los cuidados paliativos <i>Una valoración multidimensional ordenada y consensuada en el equipo de cuidados paliativos será capaz de detectar y dar respuesta a las necesidades del paciente que sufre una enfermedad terminal y las de su familia.</i> | 262 | Efecto antitumoral de los antihistamínicos H1 en líneas tumorales humanas <i>Los antagonistas del receptor H1 de la histamina (difenhidramina, terfenadina, astemizol y triprolidina) inducen muerte celular por apoptosis en diferentes líneas celulares de leucemia linfoblástica aguda y melanoma cutáneo humano. Sin embargo, en células no tumorales como fibroblastos embrionarios y linfocitos humanos obtenidos de sangre periférica, los antihistamínicos inhiben la proliferación celular pero no producen apoptosis. Estos resultados sugieren el potencial terapéutico de estas drogas en el tratamiento de algunos cánceres humanos.</i> | 272 |
| ■ Crónicas de autores Uso periconceptivo de ácido fólico y defectos del tubo neural <i>La ingesta de ácido fólico en mujeres en edad reproductiva es inadecuada, por lo que se deben establecer programas dirigidos al equipo de salud y a la población general para que se conozca la trascendencia de la ingesta de ácido fólico periconceptivo en dosis de 400 µg para prevenir los defectos de cierre del tubo neural.</i> | 264 | Teratogenicidade: importância do uso discriminado de medicamentos durante a gestação <i>Os riscos do uso inadvertido de medicamentos na gestação variam muito conforme entre as diferentes classes de medicamentos e até mesmo entre elementos distintos de uma mesma classe, por isso, argumenta-se que mais importante que racionalizar o seu uso durante a gravidez é saber avaliar adequadamente a relação risco-benefício nas diferentes situações.</i> | 274 |
| Detección precoz de lepra mediante el seguimiento de los convivientes <i>La transmisión de la lepra continúa en zonas consideradas en post-eliminación. El uso de varias herramientas diagnósticas para el seguimiento de los convivientes es importante, pues el examen clínico realizado en el momento de la detección del caso índice no es suficiente para saber si están infectados.</i> | 265 | ■ Casos clínicos Tratamiento quirúrgico de un granuloma central agresivo de células gigantes del maxilar superior <i>Si bien es una lesión benigna, el granuloma central de células gigantes puede provocar erosión ósea y asimetría facial. Se describe el tratamiento quirúrgico exitoso de una lesión de estas características ubicada en el maxilar superior.</i> | 276 |
| Utilidad de la ecografía tridimensional para el estudio de la anatomía fetal <i>Los volúmenes ecográficos tridimensionales del feto sirven para evaluar las estructuras anatómicas recomendadas en la ecografía de cribado de malformaciones fetales. Tienen una excelente reproducibilidad intraobservador y su estudio requiere menos tiempo a medida que aumenta la experiencia del observador.</i> | 265 | ■ Colegas Informan | 280 |
| Saude cardiovascular de população adulta da região metropolitana de São Paulo <i>Embora o presente estudo não tenha sido delineado para desenvolver um modelo preditivo de risco de doenças cardiovasculares, observou-se que os resultados estariam sugerindo que uma parte da população estudada apresentou alto risco de enfermidades cardiovasculares, principalmente devido ao excesso de peso corporal (IMC) e aos níveis elevados de colesterol total e LDL-colesterol séricos.</i> | 266 | ■ Cartas a SIIC | 292 |
| Estudio de la vascularización uterina mediante angiografía 3D power-Doppler en mujeres con dismenorrea primaria <i>La angiografía 3D power-Doppler (3D PDA) es un método de evaluación útil y objetivo de la vascularización uterina, más concretamente la miometrial, que muestra su aumento, en las mujeres con dismenorrea primaria grave, éste podría corresponderse con estasis venosa intramiometrial.</i> | 268 | ■ Instrucciones para los autores | 295 |
| | | ■ Eventos auspiciados por SIIC | 296 |
| | | ■ Salud al Margen | 297 |

| | Page | | Page |
|--|------|---|------|
| SIIC News | 212 | | |
|  SIIC Informs | 214 |  | |
|  Invited Experts Reviews | | Dopaminergic medication could be of use in improving metabolic syndrome in Parkinson's disease | |
|  | | <i>Parkinson's disease patients have reduced risk factors for vascular disease, probably due to generalized sympathetic denervation and peripheral stimulation of D1/D2 dopamine receptors by L-dopa treatment. Dopaminergic medication may be useful therapy for cardiovascular disorders.</i> | 242 |
| Hypertrophic cardiomyopathy: who should be screened and when? | | Predictive factors and influence of intravesical therapy for recurrence of non-muscle invasive bladder cancer | |
| <i>For most of the mutations implicated in hypertrophic cardiomyopathy, it is not possible to predict the exact clinical behaviour course of the disease, although suppositions could be made since the manifestations of the condition are heterogeneous, even among the affected members of a single family.</i> | 215 | <i>Recurrence during the first year and the multiplicity (3 or more tumours) reduce the length of time to superficial recurrence. Moreover, an appropriate surgical technique and the use of vesical instillations lengthen this time.</i> | 247 |
| Dipirone: review of its pharmacological properties and place in clinical use | | Incidence of structural haemoglobinopathies in populations of the Iberian Peninsula and Canary Islands | |
| <i>This is a review of the pharmacodynamic profile, the pharmacokinetics, adverse events and place of dipirone in clinical practice.</i> | 220 | <i>The global prevalence of structural haemoglobinopathies, detected by means of electrophoresis at alkaline pH, in Lanzarote was 9.44 per thousand.</i> | 252 |
| Natural approach to depression in primary care | |  Interviews to Experts | |
| <i>The clinical interview which focuses on the patient and his context is the key to facilitating the diagnosis and treatment of depression and anxiety in family medicine.</i> | 224 | Use of macrolides in chronic respiratory disease | 257 |
| Viral agents and their correlation with the genetic profile of predisposition to human neoplastic and autoimmune diseases | |  SIIC Papelnets | 260 |
| <i>Our studies reveal a greater prevalence of herpes virus type 6 in liver transplant patients than in a control population and show that polymorphisms in the TP53 gene could impact the susceptibility to infection by this virus.</i> | 230 |  Author's Chronicles | 264 |
|  Original Articles | |  Case Reports | 276 |
| Differential impact of hyperinsulinemia on left ventricular function in hypertense subjects | |  Colleagues Inform | 280 |
| <i>Hyperinsulinemia increases left ventricular mass and impairs its diastolic function in non-diabetic hypertensive men and women, and to a greater extent in women.</i> | 233 |  Letters to SIIC | 292 |
| Prevalence of Helicobacter pylori infection in gastric MALT lymphoma | |  Guidelines for Authors | 295 |
| <i>The H. pylori prevalence in patients with MALT lymphoma is variable, which seem to depend, at least partly, on the number and the type of diagnosis methods used to detect the infection, on the histologic grade and the deep tumoral invasion.</i> | 237 |  Beyond Health | 297 |



SIIC late al compás de sus miembros, protagonistas de las tareas cotidianas y de las nuevas, expresión de su continua actualización. La comunicación de nuestras *Noticias propias* comenzó en marzo de 2006; las que acontecieron en los 26 años anteriores quedan reflejadas en las obras tangibles y virtuales de SIIC, a la vista del lector.

Novedades ACisE

ACisERA supera los 1 400 profesionales inscriptos

Un primer balance, a poco tiempo de su lanzamiento, da cuenta de que ya son 1 400 los jóvenes profesionales que se anotaron en el Programa de Actualización Científica sin Exclusiones para Residentes de la Argentina (ACisERA) de la Fundación SIIC.

Médicos residentes, concurrentes, becarios y recién graduados, al ser parte de ACisERA, acceden gratuitamente a la más reciente información biomédica del país, regional y extranjera escrita en castellano. Estos profesionales obtienen el ingreso al sitio *siicsalud*, dirigido a especialistas de la salud; la posibilidad de consultar SIIC *Data Bases*, conformada por más de 130 000 informes especializados; recibir la nueva revista *Medicina para y por Residentes*, además de poder contactarse de modo directo con prestigiosos profesionales del país y del extranjero, entre otras ventajas.



Más detalles, en www.siicsalud.com/residentes.

En Chubut declaran de interés provincial el programa ACisE

El Programa de Actualización Científica sin Exclusiones (ACisE) de la Fundación de la Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC) fue declarado de interés por la Secretaría de Salud de la provincia patagónica de Chubut, el pasado 24 de noviembre.

ACisE "tiene como objetivo mejorar la actualización científica de médicos, odontólogos, bioquímicos, farmacéuticos, psicólogos, enfermeros y demás recursos humanos que se desempeñan en instituciones de la salud", destaca la resolución N° 357, firmada en la ciudad de Rawson por la Dra. Graciela Di Perna, secretaria de Salud provincial, junto con el Dr. Héctor Quiroga, subsecretario de Planificación y Capacitación, el Ing. Enrique Vittetti, subsecretario de Programas de Salud, y Zunilba Quinteros, jefa de departamento provincial Despacho.

Por último, el documento enfatiza que ACisE "contiene una extensión específica para profesionales jóvenes en etapa de formación, promocionando la Ciencia y la Cultura".

El Ministerio de Educación decidió respaldar ACisE en América del Sur

El Ministerio de Educación de la Nación resolvió auspiciar el Programa de Actualización Científica sin Exclusiones (ACisE) para América del Sur, organizado por la Fundación de la Sociedad Iberoamericana de Información Científica (FSIIC).

La resolución N° 529 del 29 de octubre pasado señala en uno de sus párrafos que "debido a las experiencias obtenidas en nuestro país, la Fundación SIIC diseñó un proyecto para favorecer la integración regional por medio de una interrelación institucional que permita la libre circulación de información científica". Asimismo, el documento dado a conocer por la cartera educativa argentina agrega: "El Programa integrará a los países de América del Sur y se implementará en cuatro etapas, desde el año 2009 hasta 2014".

Publicaciones especializadas de India al alcance de los lectores de Argentina y América latina

La Biblioteca Biomédica (BB) SIIC con decenas de colecciones actualizadas

La Biblioteca Biomédica (BB) de la Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC) es la única de Argentina y América latina que posee decenas de colecciones científicas indias actualizadas, impresas en soporte papel. Los programas educativos de SIIC, al contemplar la diseminación de información científica sin prejuicios culturales o políticos de orden alguno, convocan para tal fin a los mejores medios de comunicación científica, con prescindencia del lugar del planeta donde se editan, sólo poniendo acento en la calidad de sus contenidos y en el cumplimiento de sus compromisos editoriales.

India científica

"La calidad científica de India coloca a ese país entre los líderes de la investigación mundial. Pese a tal logro, el resultado de su trabajo es prácticamente desconocido por quienes habitan la porción occidental del planeta", destaca el profesor Rafael Bernal Castro, presidente de la Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC). "Al sumar a nuestra biblioteca más colecciones actualizadas de India, intentamos contrarrestar tan lamentable carencia de información", agrega.

Vale destacar que según *Thomson Reuters Global Research Report*, en los últimos cinco años, India produjo 126 000 publicaciones científicas que significan el 2.75 por ciento de la producción mundial editada en revistas indizadas. A futuro, *Thomson Reuter* calcula que en los próximos ocho años India igualará en cantidad la producción científica generada por el G8, el grupo de ocho países industrializados cuyo peso

político, económico y cultural todavía es relevante a escala global. Y aun más, la expectativa es que esta nación oriental podría superarlos entre 2015-2020.



El buceador de SIIC se renueva

En diciembre de 2009 se cumplieron tres años desde la creación del buscador Buceador SIIC, que ahora suma la semejanza fonético-ortográfica como herramienta de búsqueda de la información clasificada por las bases de datos de SIIC. La incorporación de esta tecnología de búsqueda permite a los lectores internautas encontrar los contenidos científicos de SIIC de manera organizada y simple, con un incremento del 40% en la velocidad de respuesta.

La elaboración de Buceador SIIC y su nueva versión estuvo a cargo del Departamento de Sistemas de la institución. www.siicsalud.com/buceador/

siicsalud incorpora 24 807 artículos en 183 secciones nuevas

Comenzará en *siicsalud* la edición progresiva de 24 807 artículos en castellano y portugués seleccionados durante cinco años por el Comité de Redacción Científica de SIIC. La nueva clasificación ramifica 37 especialidades en 183 nuevas secciones cuyas inauguraciones progresivas finalizarán el 21 de septiembre de 2010, día en que SIIC celebrará su 30 aniversario.

Los trabajos originales, especialmente escritos para SIIC, también se editarán en inglés.

Durante marzo se iniciarán:

Adicciones
Adolescencia
Bioquímica Micológica
Cadera y Rodilla
Cirugía de Cabeza y Cuello
Colagenopatías
Conducta Nutricional
Diabetología Pediátrica
Diagnóstico Genético
Diálisis
Farmacoeconomía
Hemodinamia
Laringología
Medicina del Dolor
Neonatología
Neumonología Pediátrica
Neuroendocrinología
Neuroimágenes
Planificación Familiar
Psicofarmacología
Quimioterapia
Resonancia Magnética
Retina
Salud Ambiental
Trasplante de Médula Osea
Uropatías
Vacunas
VIH/Sida
Virología

Busque y lea en su idioma



SIIC Data Bases

en www.siicsalud.com

130 000 informes en castellano, portugués e inglés.

Artículos originales e inéditos.

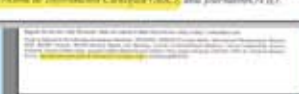
Textos seleccionados de las principales fuentes del mundo.



This Journal is abstracted/indexed in: Ad Referendum, ADONIS, Biological Abstracts/BIOSIS, Chemical Abstracts, Current Contents: Life Sciences; Current Contents: Clinical Medicine, Elsevier BIOBASE/Current Awareness in Biological Sciences, EMBASE/Excerpta Medica, Index Medicus/MEDLINE, Medical Documentation Service, Research Alert, Science Citation Index, SciSearch and SIIC Data Bases.



Register for the free Adis Electronic Table of Contents E-Mail Alert Service today at <http://adisonline.com>
Drugs is indexed in the following biomedical databases: MEDLINE, EMBASE/Excerpta Medica, International Pharmaceutical Abstracts (IPA), BIOSIS Previews, BIOSIS Reviews Reports and Meetings, Current Contents/Clinical Medicine, Current Contents/Life Sciences, Science Citation Index, Journal Citation Reports/Science Edition, ProQuest Integrity, CINAHL, ZINCAL, Chemical Abstracts Service, www.siicsalud.com (Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC)) and Journal@COVID.



SIIC Data Bases

citada por las revistas estratégicas del mundo junto a

Medline, Science Citation Index, Current Contents, Excerpta Medica...



Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC),
Avda. Belgrano 430 (C1092AAR), Buenos Aires, Argentina.
Tel.: +54 11 4342 4901, comunicaciones@siicsalud.com

Los informes de esta sección fueron redactados con estilo periodístico por profesionales de la salud vinculados a SIIC en su condición de directores de oficinas científicas, corresponsales destacados o cronistas invitados.

La adhesión al tratamiento en osteoporosis



Ariel Sánchez

Cronista invitado de SIIC
Miembro del comité de expertos en Osteoporosis y Osteopatías Médicas
Especialista en Endocrinología y Osteología, Centro de Endocrinología, Rosario, Santa Fe, Argentina

En todas las enfermedades crónicas un alto porcentaje de pacientes interrumpe el tratamiento después de cierto tiempo. Sea porque no perciben un claro beneficio, sea porque el costo de los medicamentos es elevado, o porque no están dispuestos a efectuar algunos cambios importantes en su estilo de vida, o por los efectos colaterales, lo cierto es que en general menos de la mitad de los enfermos siguen cumpliendo con el plan terapéutico indicado al cabo de pocos meses.¹

La osteoporosis no es una excepción.² Sin embargo, se han introducido algunas novedades en las modalidades terapéuticas de esta enfermedad que se espera mejoren las tasas de persistencia y cumplimiento, para que por lo menos 80% de las dosis indicadas sean efectivamente recibidas, y que el tiempo de administración se prolongue como mínimo durante 3 años. Estos son los requisitos para asegurar la efectividad de un tratamiento antiosteoporótico, en el sentido de brindar mayor protección contra las fracturas.

Trabajos recientes comprueban que la suspensión del tratamiento luego de 1-2 años disminuye la protección contra las fracturas.³ Además, por cada disminución del 1% en la tasa promedio de posesión del medicamento aumenta un 0.4% la tasa de fractura de cadera.⁴ La reducción en el riesgo relativo de este tipo de fractura fue del 60% en los pacientes cumplidores con respecto a los no cumplidores.⁴

En el caso de los bisfosfonatos, resultó una ventaja pasar de la ingesta diaria de un comprimido a la ingesta semanal, con clara preferencia de los enfermos y mayor tasa de posesión del medicamento a mediano y largo plazo.² Luego aparecieron bisfosfonatos en tomas mensuales (ibandronato, risedronato). Los estudios de preferencia también mostraron que los pacientes perciben mayor comodidad y menores efectos colaterales con este intervalo de administración.⁵ Pero debemos considerar si estas preferencias en encuestas *ad hoc* en el marco de un estudio clínico se traducen en mayor adhesión en el mundo real. En un estudio francés reciente se analizó la tasa de posesión del medicamento en una cohorte de mujeres mayores de 45 años que habían comenzado tratamiento con un bisfosfonato en 2007. Significativamente más pacientes cumplían con la ingesta del bisfosfonato mensual que con la del semanal (84.5% versus 79.3%).⁶ En mi experiencia, los pacientes muy mayores tienden a olvidar la fecha de la ingesta mensual de la droga, por lo que en ellos es más conveniente la administración semanal.

Se han tratado de identificar factores que predigan una mayor adhesión al tratamiento. En una revisión sistemática de 5 artículos que informaban sobre la adhesión, el factor predictor más importante fue la intervención, es decir visitas periódicas de seguimiento que permiten el encuentro del paciente con su médico o con otro personal sanitario.⁷ Otro trabajo identificó el diagnóstico positivo de la osteoporosis mediante la densitometría ósea y la cuantificación del riesgo futuro de fracturas como

un reforzador del cumplimiento con la toma de la medicación prescrita (calcio, vitamina D, terapia de reemplazo estrogénico, raloxifeno o bisfosfonatos).⁸

Es relativamente frecuente que los bisfosfonatos por vía oral causen intolerancia digestiva, cuando no efectos colaterales más serios (esofagitis, gastritis, úlcera).⁹ En estos casos la intervención del médico aconsejando el uso de bisfosfonatos por vía parenteral (ibandronato 3 mg cada 3 meses, o zoledronato 5 mg/año) facilita la continuación del tratamiento sin el riesgo de intolerancia.

El zoledronato anual es un agente muy promisorio en el sentido de promover la adhesión, por la facilidad de su administración (goteo intravenoso de 100 ml en 15 minutos, una sola vez al año).¹⁰ Algunas drogas que se comercializarán en el futuro próximo pueden brindar también esta facilidad, como el denosumab, que permite la autoaplicación subcutánea de dos dosis anuales.¹¹

Bibliografía

1. Sánchez A. El problema de la continuidad en los tratamientos crónicos. Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC) 2006; disponible en www.siic.salud.com.
2. Sánchez A. El problema de la adherencia en el tratamiento de la osteoporosis. Rev Med Rosario 72:57-62, 2006.
3. Curtis JR, Westfall AO, Cheng H, Delzell E, Saag KG. Risk of hip fracture after bisphosphonate discontinuation: implications for a drug holiday. Osteoporos Int 19:1613-20, 2008.
4. Rabenda V, Mertens R, Fabri V, y col. Adherence to bisphosphonates therapy and hip fracture risk in osteoporotic women. Osteoporos Int 19:811-8, 2008.
5. Alvarisqueta A. Ibandronato mensual: una nueva opción terapéutica para la osteoporosis posmenopáusica. Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC) 2006; disponible en www.siic.salud.com.
6. Cotté FE, Fardellone P, Mercier F, Gaudin AF, Roux C. Adherence to monthly and weekly oral bisphosphonates in women with osteoporosis. Osteoporos Int 2009 [Epub ahead of print].
7. Barr RJ, Stewart A, Torgerson DJ, Reid DM. Population screening for osteoporosis risk: a randomised control trial of medication use and fracture risk. Osteoporos Int 2009 [Epub ahead of print].
8. Gleeson T, Iversen MD, Avorn J, Brookhart AM, Katz JN, Losina E, May F, Patrick AR, Shrank WH, Solomon DH. Interventions to improve adherence and persistence with osteoporosis medications: a systematic literature review. Osteoporos Int 2009 [Epub ahead of print].
9. Sánchez A. Tratamiento de la osteoporosis. En: Terapéutica clínica (Battagliotti C, Greca A, eds.). Corpus, Rosario, pp. 359-364, 2005.
10. Lewiecki EM. Acido zoledrónico endovenoso para el tratamiento de la osteoporosis. Current Osteoporosis Reports (Septiembre):20-7, 2008.
11. Canalis E, Giustina A, Bilezikian JP. Mechanisms of anabolic therapies for osteoporosis. N Engl J Med 357:905-16, 2007.

Cuándo practicar un análisis genético molecular en pacientes con miocardiopatía hipertrófica

Hypertrophic cardiomyopathy: who should be screened and when?

Eliecer Coto García, Columnista Experto de SIIC
 Director del Laboratorio de Genética Molecular del HUCA, Hospital Central de Asturias, Oviedo, España

Mónica García Castro, Doctor en Biología, Hospital Central de Asturias, Oviedo, España
 José Julián Rodríguez Reguero, Doctor en Medicina, Cardiólogo, Hospital Central de Asturias, Oviedo, España

Abstract

Hypertrophic cardiomyopathy (HCM) is caused by mutations in genes that encode proteins of the cardiac sarcomere. More than 12 genes have been implicated in HCM, and most of the patients/families have a mutation in the MYH7, MYBPC3, TNNT2, TNNI3, or TPM1 genes. Clinical and echocardiographic values have a limited capacity to predict adverse events in HCM patients (such as sudden death). The possibility of using the genetic information from each patient to predict the clinical course of HCM has been investigated by several groups worldwide. The combination of clinical data, echocardiographic findings and molecular genetic testing could be of help in decision-making in the management of HCM patients. However, we can conclude that for most of the mutations it is not possible to predict the clinical course of the disease, although suppositions could be made since the manifestations of the condition are heterogeneous, even among the affected members of a single family. In this article, we review the basic aspects of the genetics of MCH, and the possibility of applying the genetic findings to improve the treatment of these patients.

Key words: hypertrophic cardiomyopathy, sarcomeric genes, mutations, genetic counselling



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

Resumen

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

Palabras clave: miocardiopatía hipertrófica, genes sarcoméricos, mutaciones, asesoramiento genético

Introducción

La miocardiopatía hipertrófica (MCH) (código de acceso #192600 en el *Online Mendelian Inheritance in Man* [OMIM]; www.ncbi.nlm.nih.gov) fue clasificada por primera vez como una entidad clínica en 1958.¹ Esta enfermedad se puede sospechar por la existencia de un soplo sistólico en auscultación, relacionado con la obstrucción al tracto de salida del ventrículo izquierdo (VI) o por un electrocardiograma. El diagnóstico clínico debe ser confirmado por el hallazgo ecocardiográfico de una hipertrofia ventricular izquierda, con un grosor de pared ≥ 15 mm.²⁻⁴ Desde un punto de vista anatomopatológico, la MCH se caracteriza por una hipertrofia del tabique interventricular con desorganización de las miofibrillas del músculo cardíaco y un aumento del depósito de colágeno intersticial.²

Esta enfermedad es la causa más frecuente de muerte súbita entre personas jóvenes (especialmente entre los

deportistas) y una causa importante de morbimortalidad entre los ancianos.⁵⁻⁸ El curso clínico de la MCH es muy variable: muchos pacientes no tienen síntomas o éstos son muy leves, y permanecen estables durante largos períodos de tiempo hasta que aparece alguna de las complicaciones. Aunque los síntomas no suelen guardar relación con la gravedad de la hipertrofia o la presencia de gradiente, el porcentaje de pacientes con síntomas graves se incrementa con la edad. La muerte súbita puede ser la primera manifestación de la enfermedad y puede presentarse sin síntomas previos, con mayor frecuencia en adolescentes o adultos jóvenes y deportistas por debajo de los 35 años; suele aparecer durante una actividad física intensa, aunque no es rara durante la realización de pequeños esfuerzos o incluso en reposo. La MCH es la causa más frecuente de muerte súbita en deportistas.^{9,10}

El tratamiento de la MCH persigue evitar las complicaciones, reducir el riesgo de muerte súbita y aumentar la supervivencia mediante el control de síntomas como las arritmias. En los pacientes sintomáticos sin factores de riesgo de muerte súbita y sin disfunción sistólica, síntomas como la disnea, el dolor en el pecho, las palpitaciones o el síncope afectan su calidad de vida. El tratamiento con fármacos betabloqueantes es eficaz para aliviar los sínto-

Recepción: 29/9/2008 - Aprobación: 22/4/2009
 Primera edición, www.sicisalud.com: 18/5/2009
 Envío correspondencia a: Eliecer Coto García, Hospital Central de Asturias, 33006, Oviedo, España
eliecer.coto@sespa.princast.es

mas en la mayoría de estos pacientes.¹¹ La indicación del tratamiento en el paciente asintomático no está claramente definida y la decisión de tratarlo o no debería basarse en la existencia de una historia familiar con antecedentes de muerte súbita, en la naturaleza del defecto genético (gen mutado y tipo de mutación) y en la gravedad de las alteraciones fisiopatológicas.^{12,13} Actualmente, el desfibrilador implantable es el tratamiento más efectivo para pacientes de alto riesgo; su eficacia ha sido documentada en enfermos con historia de resucitación (paro cardíaco abortado) o TVS (11% descargas efectivas/año), o también como tratamiento preventivo en pacientes de alto riesgo (5% descargas efectivas/año).¹⁴

Desde un principio se observó el carácter hereditario en la mayoría de los pacientes con MCH. Gracias a los avances de la genética y biología molecular conocemos la etiología de esta enfermedad, clasificada como una miopatía primaria de herencia mendeliana autosómica y dominante. Sin embargo, estamos ante una enfermedad en la que una misma mutación puede manifestarse con penetrancia y expresividad variables, lo que da lugar a una marcada heterogeneidad clínica y morfológica. Muchos pacientes son los únicos afectados conocidos en sus familias (casos esporádicos), pero podrían ser portadores de mutaciones que, por su baja penetrancia, no llegan a causar síntomas en el resto de los portadores de la familia.^{15,16} Actualmente, se considera que menos del 10% de los portadores de mutaciones se manifiestan como casos esporádicos.¹⁷

Por varios motivos, el diagnóstico genético de la MCH es extremadamente complejo. En primer lugar, hay al menos 12 genes que codifican proteínas del sarcómero cardíaco y que pueden estar mutados, y las características clínicas de un paciente no permiten en la mayoría de los casos predecir cuál es el gen mutado. Algunos de estos genes son muy grandes y hay pocas mutaciones recurrentes, por lo que es necesario su análisis completo mediante secuenciación para definir si un paciente tiene alguna mutación en ese gen. Es decir, estamos ante una enfermedad en la que para determinar si un paciente es portador de alguna mutación es necesario secuenciar varios miles de bases del genoma, lo que incrementa el costo económico del análisis genético. En esta revisión queremos ilustrar la complejidad del estudio genético de la MCH a través de casos concretos, aportando algunas ideas sobre la utilidad clínica de estos estudios.

Diagnóstico diferencial

La OMS ha reservado el término miocardiopatía hipertrofica para la hipertrofia del músculo cardíaco de causa inexplicada, que puede o no ir acompañada de un gradiente dinámico de obstrucción al tracto de salida del VI. Es necesario un diagnóstico diferencial para poder abordar un estudio genético de la MCH y descartar la presencia de cualquier enfermedad cardíaca o sistémica capaz de ocasionarla, como la hipertensión arterial o la estenosis aórtica asociada con una cavidad ventricular izquierda no dilatada. Un engrosamiento cardíaco similar al de la MCH puede observarse en los hijos de madres diabéticas y en pacientes con hiperparatiroidismo, neurofibromatosis, lipodistrofia generalizada, ataxia de Friedreich y síndrome de Noonan. En raras ocasiones, la hipertrofia puede ser secundaria a la amiloidosis, enfermedad por almacenamiento del glucógeno. Los pacientes con estas enfermedades pueden tener mutaciones en genes no sarcoméricos, por lo que estas causas de hiper-

trofia cardíaca deben considerarse y descartarse antes de que un paciente sea diagnosticado de MCH y pueda incluirse en un análisis de los genes sarcoméricos.

Epidemiología genética

Maron y col. publicaron en 1995 el primer estudio prospectivo sobre su prevalencia, que estimaron para la población adulta en el 0.2% (1 de cada 500 individuos), y en un 0.5% entre los pacientes no seleccionados que se remitían para estudio ecocardiográfico por algún síntoma de la enfermedad. Esta prevalencia sería mayor en hombres que en mujeres. En el estudio CARDIA se evaluó una población de 4 111 pacientes jóvenes mediante ecocardiografía bidimensional, y se halló una prevalencia de 0.26% en hombres y de 0.09% en mujeres.¹⁸ Además, se considera que la prevalencia de la enfermedad aumenta con la edad, lo que reflejaría la penetrancia dependiente de la edad de muchas mutaciones.¹⁹ Por tanto, la MCH sería la enfermedad cardíaca hereditaria más común, con una frecuencia similar a la de la hipercolesterolemia familiar. Además, es la primera causa de muerte súbita con una mortalidad anual del 3%-4% entre pacientes adultos y de alrededor del 6% entre niños.²⁰

Para tomar decisiones terapéuticas es importante tener en cuenta la heterogeneidad de la enfermedad en cuanto a sus características genéticas, morfológicas, funcionales y clínicas, así como su historia natural.^{21,22} La complejidad clínica que caracteriza la MCH tiene su base en su heterogeneidad genética. En 1989 fue localizado en el brazo largo del cromosoma 14 (región 14q11) el primer *locus* relacionado con la enfermedad, en una familia con varios afectados.²³ Un año más tarde se identificó una mutación puntual en el gen MYH7, que codifica la cadena pesada de la betamiosina cardíaca.²⁴ Análisis posteriores de otras familias pusieron de manifiesto la existencia de otros *loci* en los cromosomas 1 (1q32),²⁵ 15 (15q22)²⁶ y 11 (11p11).²⁷

Tras varios años de investigación, quedó claro que los genes implicados en la MCH codificaban proteínas del sarcómero, la unidad funcional del músculo cardíaco, introduciéndose así la idea de que la MCH es una enfermedad del sarcómero.^{28,29} Hasta la fecha se han descrito más de 300 mutaciones en al menos 13 genes sarcoméricos: la cadena pesada de la betamiosina cardíaca (MYH7), la proteína C de unión a la miosina cardíaca (MYBPC3), la troponina T cardíaca (TNNT2), la troponina I cardíaca (TNNI3), la cadena ligera esencial de la miosina (MYL3), la cadena ligera reguladora de la miosina (MYL2), la alfa-tropomiosina (TPM1), la troponina C cardíaca (TNNC1), la alfa-actina cardíaca (ACTC), la titina (TTN) y la cadena pesada de la alfa-miosina cardíaca (MYH6). También se identificó un *locus* en el cromosoma 7, para el que aún no se ha identificado el gen implicado.

A pesar de los avances de la genética molecular y el hallazgo de gran variedad de mutaciones en genes sarcoméricos, en aproximadamente un tercio de las familias no se ha podido identificar la causa genética de la enfermedad. En los últimos años ha crecido el interés por encontrar nuevos genes implicados en la MCH, que estarían mutados y podrían explicar la enfermedad en un porcentaje muy reducido de pacientes. Entre estos estarían el gen Myozenin 2, que codifica la calsarcina-1, una proteína localizada en los discos Z del sarcómero cardíaco, y el gen CRP3, que codifica la proteína LIM del músculo implicada en la regulación nuclear de la diferenciación miogénica.³⁰⁻³³

Tabla 1. Características de varias series publicadas de pacientes con MCH, se indica la edad media al diagnóstico y el tamaño del tabique, el % de casos con antecedentes familiares y el % de portadores en los genes sarcoméricos más frecuentemente mutados. La edad al diagnóstico (dx) y el tabique se indican como media \pm desviación típica.

| Referencias | Richard y col. ⁴⁷ | Van Driest y col. ⁴⁸⁻⁵⁰ | Erdmann y col. ^{51,52} | Jaaskelainen y col. ^{53,54} | G. Castro y col. ⁵⁵⁻⁵⁸ |
|-------------------------|------------------------------|------------------------------------|---------------------------------|--------------------------------------|-----------------------------------|
| Nº Pacientes estudiados | 197 | 389 | 108 | 36-40 | 120 |
| Edad dx (años) | - | 41.3 \pm 19 | 44 \pm 16 | 49.3 \pm 2.7 | 44 \pm 17 |
| Historia familiar | 172 (87%) | 120 (30.8%) | 49 (45.4%) | 22 (55%) | 36 (30%) |
| Tabique (mm) | - | 21.6 \pm 6 | 19 \pm 4 | 24.1 \pm 0.8 | 19.6 \pm 5 |
| Nº portadores | 124 (63%) | 147 (37.8%) | 36 (33.3%) | 14 (38.2%) | 28 (23%) |
| MYH7 | 50 (25%) | 58 (15%) | 14 (12.96%) | 1 (2.78%) | 10 (8%) |
| MYBPC3 | 52 (26%) | 71 (18%) | 20 (18.52%) | 9 (24.32%) | 16 (13%) |
| TNNT2 | 8 (4%) | 8 (2%) | 1 (0.93%) | - | 2 (1.6%) |
| TPM1 | - | 3 (0.77%) | 1 (0.93%) | 4 (11.11%) | 1 (0.83%) |
| TNNI3 | 8 (4%) | 6 (1.5%) | 1 (0.93%) | 0 | 0 |
| Otros genes | 6 (3%) | 8 (2%) | - | - | - |

Distribución de las mutaciones

Tras varios años de investigación sobre centenares de familias y casos esporádicos se ha llegado a la conclusión de que los genes MYH7 y MYBPC3 estarían mutados en aproximadamente la mitad de los pacientes con MCH.³⁴⁻³⁶ La probabilidad de hallar una mutación en un probando dependerá de dos factores: la existencia de antecedentes familiares de MCH y la gravedad de la enfermedad. Será más probable hallar alguna mutación en un paciente con una hipertrofia grave y que tenga antecedentes familiares de la enfermedad. La Tabla 1 ilustra este hecho, comparando los resultados de varios grupos (incluido el nuestro) que han analizado varios genes sarcoméricos en más de 100 pacientes.

En un análisis de siete genes sarcoméricos en 197 pacientes no emparentados se hallaron mutaciones en MYH7 en el 25% de los casos, y en MYBPC3, en otro 25%, mientras que los genes TNNT2, TNNI3 y MYL2 solamente estaban mutados en el 1% de los pacientes.³⁴ En otros estudios sobre los genes que codifican las proteínas de los filamentos finos del sarcómero (complejo de troponina, alfa-tropomiosina y actina), se ha estimado una frecuencia de mutaciones en 10%-30% de los casos, con una prevalencia de mutaciones de hasta el 20% para el gen TNNT2, del 5% para TNNI3 y TPM1, y menor del 5% para el gen ACTC.³⁷⁻³⁹ Sin embargo, los primeros análisis genéticos estaban basados en pequeñas cohortes seleccionadas, generalmente familias con varios afectados y una alta penetrancia y expresividad de la enfermedad, lo que podría sobreestimar el porcentaje de casos en los que se identificaron mutaciones al excluir pacientes esporádicos en los que podrían hallarse otras mutaciones de baja penetrancia.^{40,41}

La mayor parte de las mutaciones son "privadas", exclusivas de cada paciente y sus familiares, ya que no hay ninguna mutación particularmente más frecuente. No obstante, se han descrito regiones "calientes" en las que hay varias mutaciones, como el codón 403 en MYH7 o el exón 9 del gen TNNT2. Por otro lado, el tipo de mutación abarca todas las posibilidades: mutaciones puntuales que cambian el aminoácido (*missense*) o introducen codones de parada (*nonsense*), pequeñas deleciones o inserciones, y cambios de una sola base en los intrones que pueden afectar el procesamiento del ARN y cambian la pauta de lectura de la proteína (*frameshift*).

Relación genotipo-fenotipo

Desde un principio se han buscado indicadores de riesgo de muerte súbita basándose en los datos clínicos.⁴² Así, serían predictores de muerte súbita la existencia de an-

tecedentes familiares de muerte súbita, la aparición de arritmias ventriculares sostenidas, los síncope recurrentes sin causa clara, la hipertrofia grave (> 30 mm) y, en jóvenes, las taquicardias ventriculares sostenidas en el registro ECG de 24

horas-Holter.⁴³ El valor predictivo de estos marcadores clínicos es relativamente bajo, por lo que la investigación genética ha tratado de establecer una relación entre el genotipo (gen mutado y tipo de mutación) y la evolución de la enfermedad. Sin embargo, no es fácil determinar la correlación genotipo-fenotipo debido a que la mayoría de las mutaciones son exclusivas de una sola familia y hay pocos afectados en cada familia. Podemos concluir que tras varios años de investigación clínica y molecular no se ha llegado a establecer una correlación precisa entre la mayoría de las mutaciones y un fenotipo concreto, lo que justificaría a nivel molecular el alto grado de heterogeneidad clínica no sólo entre pacientes no emparentados, sino incluso entre los afectados de una misma familia (que tendrán la misma mutación).

Hay algunas ideas generales que se admiten como válidas y podrían aplicarse a pacientes con mutaciones en alguno de los genes. La gravedad de la hipertrofia y el pronóstico de cada paciente dependerían del gen mutado y del tipo de mutación y su localización en dominios críticos de la proteína.^{44,45} Las mutaciones en los genes MYH7 y TNNT2 darían hipertrofias graves, con un riesgo elevado de muerte súbita.⁴⁶ En MYH7, mutaciones como la R403Q permiten predecir un alto riesgo de muerte súbita, mientras que las mutaciones en TNNT2 podrían dar hipertrofias leves pero un riesgo alto de muerte súbita, especialmente en varones jóvenes.⁴⁶ Por su parte, las mutaciones en el gen de la proteína C de unión a la miosina (MYBPC3) suelen ser benignas, con bajo riesgo de muerte súbita temprana y supervivencia elevada entre los afectados.

La identificación de una mutación en una familia podría incluirse como criterio adicional a la hora de establecer el pronóstico y elegir el tratamiento en una persona portadora, pero en ningún caso debería ser el único criterio para tomar decisiones terapéuticas. En los portadores que se mantengan asintomáticos se debería hacer un control periódico mediante ecografía y otras pruebas para determinar la evolución de la enfermedad y la necesidad de intervenir para prevenir efectos adversos. En las personas asintomáticas que podrían haber heredado la mutación, si el estudio genético concluyese que no son portadoras el riesgo de padecer la enfermedad sería el mismo que el de la población general, por lo que podría excluirse en ellos la realización de pruebas periódicas. Para estas personas no hay riesgo de transmitir a su descendencia la mutación que ellas mismas no tienen, mientras que los hijos de portadores tienen una probabilidad del 50% de heredar la mutación.

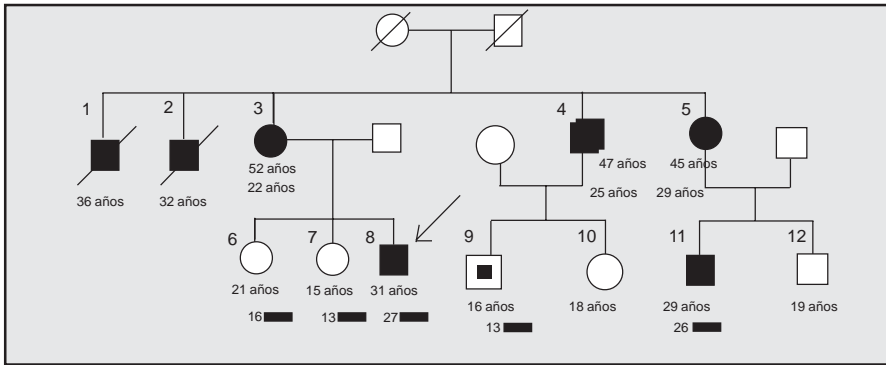


Figura 1: Árbol de la familia con la mutación R403W en el gen MYH7. El probando era un varón de 31 años con una hipertrofia de 27 mm (flecha, número 8). La madre (3) estaba afectada, y había antecedentes de muerte súbita en dos hijos (números 1 y 2). Dos hermanas del paciente (6 y 7) no tenían síntomas clínicos de la enfermedad, pero eran portadoras de la mutación, una de ellas con un septo de 16 mm. Un tío y una tía (4 y 5) estaban también afectados, y tenían hijos portadores (9 y 11) y no portadores (10 y 12).

Un caso práctico

El siguiente caso ejemplifica cómo proceder en el estudio genético de la MCH.

El caso índice era un varón de 31 años, remitido a la consulta de cardiología por haber sufrido angina. Padece disnea de grado funcional I/IV, con un electrocardiograma en ritmo sinusal y taquicardia ventricular sostenida en el Holter. No era fumador ni obeso y tenía una tensión arterial dentro de los valores normales. El paciente indicó la existencia de antecedentes de muerte súbita en dos familiares jóvenes (dos tíos, hermanos de su madre, fallecidos a los 32 y a los 36 años mientras practicaban ejercicio físico). Se le realizó una ecocardiografía que mostró un tabique interventricular de 27 mm. Para determinar el grado de afectación familiar se sugirió el estudio ecocardiográfico de todos los familiares que tuviesen riesgo de ser portadores de una mutación. A todos los que accedieron a ser estudiados y dieron su consentimiento informado, se les realizó ECG, Holter y ecocardiografía. También se les extrajeron 10 ml de sangre, de la que se aisló el ADN para su análisis genético.

El estudio familiar permitió construir el árbol genealógico que se muestra en la Figura 1, detectándose varios familiares sintomáticos, de los que algunos ya habían sido diagnosticados y otros permanecían asintomáticos. Todos los afectados habían sido diagnosticados antes de los 35 años con una hipertrofia mayor de 26 mm, y los que tenían hipertrofia pero permanecían asintomáticos eran menores de 26 años. Todos estos hallazgos sugieren una MCH familiar causada por alguna mutación de penetrancia elevada (varios afectados, con hipertrofia grave en jóvenes) y probablemente maligna (existencia de casos de muerte súbita temprana). Con estos datos familiares se considera que el estudio genético molecular muy probablemente mostraría la existencia de alguna mutación en alguno de los genes sarcoméricos.

A partir del ADN del caso índice se amplificaron mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) todos los exones codificadores de los genes MYH7, TNNT2, MYBPC3, y TPM1. En total, se amplificaron más de 80 fragmentos de ADN, que fueron secuenciados en un equipo ABI3130 de electroforesis capilar. Esto permitió analizar más de 20 000 bases de la secuencia de estos genes en el paciente, que fueron comparadas con la secuencia de referencia para esos genes depositada en las bases de datos del genoma

(www.ensembl.org). La comparación de las secuencias del paciente con las secuencias normales mostró una mutación en el exón 13 del gen MYH7, que cambiaría el amino ácido 403 de arginina a triptófano (R403>W). En la base de datos Cardiogenomics (www.cardiogenomics.org) podemos comprobar que esta mutación ya había sido hallada en otras familias y está clasificada como maligna. En una

primera fase del estudio genético podemos concluir que el paciente padecería MCH por ser portador de la mutación R403>W en el gen MYH7, que muy probablemente tendrá un comportamiento maligno.

En una segunda fase se determinó la presencia de esta mutación en los familiares sintomáticos del paciente y que accedieron a ser estudiados genéticamente. Todos eran portadores de la mutación. En esta fase se podría plantear la posibilidad de realizar un estudio genético a los familiares asintomáticos, tanto a los mayores como a los menores de edad. Al tratarse de personas sanas, pero con cierto riesgo de haber heredado una mutación que las predispondría a padecer la enfermedad, deben seguirse todas las normas que los Comités de Bioética dicten para estos estudios presintomáticos. Es fundamental dar alguna opción de tratamiento o adecuación de los hábitos de vida para los que resultasen portadores. Por ejemplo, en portadores de mutaciones malignas podría recomendarse limitar la práctica deportiva o implantar un desfibrilador.

Conclusiones

El estudio genético molecular es una posibilidad que tiende a generalizarse en los pacientes con miocardiopatía hipertrófica. En un futuro cercano podremos analizar la secuencia de los genes implicados en un tiempo corto y con un costo económico aceptable. Sin embargo, no parece claro que la información genética vaya a ayudarnos a predecir la evolución o a elegir un tratamiento preventivo, ya que muchas mutaciones no pueden ser clasificadas como malignas o benignas de forma concluyente.

En la actualidad, dada la complejidad del análisis genético, resulta fundamental para los laboratorios de genética molecular una selección de los pacientes en base a sus datos clínicos y la existencia de antecedentes familiares. Será más probable hallar alguna mutación en un paciente con una hipertrofia grave y que tenga varios parientes afectados. En los casos esporádicos y con hipertrofias no graves es muy probable que no hallemos mutaciones en ninguno de los genes conocidos.

Una vez hallada una mutación en un paciente, cardiólogos y asesores genéticos deben valorar el estudio de los familiares. Quienes no sean portadores de la mutación podrían ser tratados como la población general en cuanto a su riesgo de sufrir hipertrofia.

Pero los portadores de mutaciones, tengan o no síntomas, deben recibir un seguimiento periódico y un

tratamiento dirigido a evitar el riesgo de sufrir eventos adversos, como la muerte súbita.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2009
www.siic.com

Los autores manifiestan que no existen conflictos de intereses ni vínculos financieros reales o potenciales ni patrocinio alguno en relación con este trabajo que puedan motivar parcialidad o conflicto de intereses.

Bibliografía

- Teare D. Asymmetrical hypertrophy of the heart in young adults. *Br Heart J* 20(1):1-8, 1958.
- Richardson P, McKenna W, Bristow M y col. Report of the 1995 World Health Organization. International Society and Federation of Cardiology Task Force on the definition and Classification of Cardiomyopathies. *Circulation* 93:841-2, 1996.
- Spirito P, Seidman CE, McKenna WJ, Maron BJ. The management of hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 336(11):775-85, 1997.
- Maron BJ, Moller JH, Seidman CE, y col. Impact of laboratory molecular diagnosis on contemporary diagnostic criteria for genetically transmitted cardiovascular diseases: hypertrophic cardiomyopathy, long-QT syndrome, and Marfan syndrome. A statement for healthcare professionals from the Councils on Clinical Cardiology, Cardiovascular Disease in the Young, and Basic Science, American Heart Association. *Circulation* 98(14):1460-71, 1998.
- Maron BJ, Gross BW, Stark SI. Images in cardiovascular medicine. Extreme left ventricular hypertrophy. *Circulation* 92:2748, 1995.
- Malik MS, Watkins H. The molecular genetics of hypertrophic cardiomyopathy. *Curr Opin Cardiol* 12(3):295-302, 1997.
- Maron BJ. Risk stratification and prevention of sudden death in hypertrophic cardiomyopathy. *Cardiol Rev* 10(3):173-81, 2002.
- Elliott P, McKenna WJ. Hypertrophic cardiomyopathy. *Lancet* 363:1881-91, 2004.
- Pelliccia A, Fagard R, Bjornstad HH, Anastassakis A, Arbustini E, Assanelli D y col. Recommendations for competitive sports participation in athletes with cardiovascular disease: a consensus document from the Study Group of Sports Cardiology of the Working Group of Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology and the Working Group of Myocardial and Pericardial Diseases of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 26(14):1422-45, 2005.
- Maron BJ, Olivetto I, Spirito P, y col. Epidemiology of hypertrophic cardiomyopathy-related death: revisited in a large non-referral-based patient population. *Circulation* 102(8):858-64, 2000.
- Sheriff MV, Pearle G, Gunsberg DZ. Mechanism of benefit of negative inotropes in obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 97(1):41-7, 1998.
- Wigle ED, Rakowski H, Kimball BP, Williams WG. Hypertrophic cardiomyopathy: clinical spectrum and treatment. *Circulation* 92(7):1680-92, 1995.
- Spirito P, Seidman CE, McKenna WJ, Maron BJ. The management of hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 336(11):775-85, 1997.
- Maron BJ, Spirito P, Shen WK, y col. Implantable cardioverter-defibrillators and prevention of sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy. *JAMA* 298(4):405-12, 2007.
- Kuang SQ, Yu JD, Lu L, y col. Identification of a novel missense mutation in the cardiac beta-myosin heavy chain gene in a Chinese patient with sporadic hypertrophic cardiomyopathy. *J Mol Cell Cardiol* 28(9):1879-83, 1996.
- Hagège AA, Dubourg O, Desnos M, y col. Familial hypertrophic cardiomyopathy. Cardiac ultrasonic abnormalities in genetically affected subjects without echocardiographic evidence of left ventricular hypertrophy. *Eur Heart J* 19(3):490-9, 1998.
- Marian AJ, Roberts R. Recent advances in the molecular genetics of hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 92(5):1336-47, 1995.
- Maron BJ, Gardin JM, Flack JM, Gidding SS, Kurosaki TT, Bild DE. Prevalence of hypertrophic cardiomyopathy in a general population of young adults. Echocardiographic analysis of 4.111 subjects in the CARDIA Study. *Circulation* 92(4):785-9, 1995.
- Niimura H, Bachinski LL, Sangwatanaroj S, y col. Mutations in the gene for cardiac myosin-binding protein C and late-onset familial hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med* 338(18):1248-57, 1998.
- Maron BJ, Gardin JM, Flack JM, Gidding SS, Kurosaki TT, Bild DE. Prevalence of hypertrophic cardiomyopathy in a general population of young adults. Echocardiographic analysis of 4.111 subjects in the CARDIA Study. *Circulation* 92(4):785-9, 1995.
- McKenna WJ, Monserrat L. Identification and treatment of patients with hypertrophic cardiomyopathy at risk of sudden death. *Rev Esp Cardiol* 53:123-130, 2000.
- Elliott PM, Gimeno Blanes JR, Mahon NG, Poloniecki JD, McKenna WJ. Relation between severity of left-ventricular hypertrophy and prognosis in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Lancet* 357:420-24, 2001.
- Jarcho JA, McKenna W, Pare JA, y col. Mapping a gene for familial hypertrophic cardiomyopathy to chromosome 14q1. *N Engl J Med* 321(20):1372-8, 1989.
- Geisterfer-Lowrance AA, Kass S, Tanigawa G, y col. A molecular basis for familial hypertrophic cardiomyopathy: a beta-cardiac myosin heavy chain gene missense mutation. *Cell* 62(5):999-1006, 1990.
- Watkins H, MacRae C, Thierfelder L, Chou YH, Frenneaux M, McKenna W, Seidman JG, Seidman CE. A disease locus for familial hypertrophic cardiomyopathy maps to chromosome 1q3. *Nat Genet* 3(4):333-7, 1993.
- Thierfelder L, MacRae C, Watkins H, y col. A familial hypertrophic cardiomyopathy locus maps to chromosome 15q2. *Proc Natl Acad Sci USA* 90(13):6270-4, 1993.
- Carrier L, Hengstenberg C, Beckmann JS, y col. Mapping of a novel gene for familial hypertrophic cardiomyopathy to chromosome 11. *Nat Genet* 4(3):311-3, 1993.
- Watkins H, Thierfelder L, Hwang DS, McKenna W, Seidman JG, Seidman CE. Sporadic hypertrophic cardiomyopathy due to de novo myosin mutations. *J Clin Invest* 90(5):1666-71, 1992.
- Thierfelder L, Watkins H, MacRae C, Lamas R, McKenna W, Vosberg HP, Seidman CE. Alpha-tropomyosin and cardiac troponin T mutations cause familial hypertrophic cardiomyopathy: a disease of the sarcomere. *Cell* 77(5):701-12, 1994.
- Osio A, Tan L, Chen SN, y col. Myozenin 2 is a novel gene for human hypertrophic cardiomyopathy. *Cir Res* 100(6):766-8, 2007.
- Mohapatra B, Jimenez S, Lin JH, y col. Mutations in the muscle LIM protein and alpha-actinin-2 genes in dilated cardiomyopathy and endocardial fibroelastosis. *Mol Genet Metab* 80(1-2):207-15, 2003.
- Posch MG, Thiemann L, Tomasov P, y col. Sequence analysis of myozenin 2 in 438 European patients with familial hypertrophic cardiomyopathy. *Med Sci Monit* 14(7):CR372-4, 2008.
- Geier C, Perrot A, Ozcelik C, y cols. Mutations in the human muscle LIM protein gene in families with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 107(10):1390-5, 2003.
- Richard P, Charron P, Carrier L, y col. Hypertrophic cardiomyopathy: Distribution of disease genes, spectrum of mutations, and implications for a molecular diagnosis strategy. *Circulation* 107(17):2227-32, 2003.
- Song L, Zou Y, Wang J, y col. Mutations profile in Chinese patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Clin Chim Acta* 351(1-2):209-16, 2005.
- Erdmann J, Daehmlow S, Wischke S, y col. Mutation spectrum in a large cohort of unrelated consecutive patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Clin Genet* 64(4):339-49, 2003.
- Watkins H, Thierfelder L, Hwang DS, McKenna W, Seidman JG, Seidman CE. Sporadic hypertrophic cardiomyopathy due to de novo myosin mutations. *J Clin Invest* 90(5):1666-71, 1992.
- Kimura A, Harada H, Park JE, y col. Mutations in the cardiac troponin I gene associated with hypertrophic cardiomyopathy. *Nat Genet* 16(4):379-82, 1997.
- Mogensen J, Klausen IC, Mogensen J, y col. Alpha-cardiac actin is a novel disease gene in familial hypertrophic cardiomyopathy. *J Clin Invest* 103:R39-43, 1999.
- Burch M, Blair E. The inheritance of hypertrophic cardiomyopathy. *Pediatr Cardiol* 20(5):313-6, 1999.
- Marian AJ, Roberts R. The molecular genetic basis for hypertrophic cardiomyopathy. *J Mol Cell Cardiol* 33(4):655-70, 2001.
- McKenna WJ, Mogensen J, Elliott PM. Role of genotyping in risk factor assessment for sudden death in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 39:2049-2051, 2002.
- Elliott PM, Gimeno Blanes JR, Mahon NG, Poloniecki JD, McKenna WJ. Relation between severity of left-ventricular hypertrophy and prognosis in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Lancet* 357:420-24, 2001.
- Rayment I, Holden HM, Sellers JR, Fananapazir L, Epstein ND. Structural interpretation of the mutations in the beta-cardiac myosin that have been implicated in familial hypertrophic cardiomyopathy. *Proc Natl Acad Sci USA* 92: 3864-8, 1995.
- Roberts R, Sigwart U. New concepts in hypertrophic cardiomyopathies. Part I-Part II. *Circulation* 104:2113-6;2249-52, 2001.
- Arad M, Seidman JG, Seidman CE. Phenotypic diversity in hypertrophic cardiomyopathy. *Hum Mol Genet* 11(20):2499-506, 2002.
- Richard P, Charron P, Carrier L, Ledeuil C, Cheav T, Pichereau C, Benaiche A, Isnard R, Dubourg O, Burban M, Gueffet JP, Millaire A, Desnos M, Schwartz K, Hainque B, Komajda M. Hypertrophic cardiomyopathy: Distribution of disease genes, spectrum of mutations, and implications for a molecular diagnosis strategy. *Circulation* 107(17):2227-32, 2003.
- Van Driest SL, Ellsworth EG, Ommen SR, Tajik AJ, Gersh BJ, Ackerman MJ. Prevalence and spectrum of thin filament mutations in an outpatient referral population with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 108(4):445-51, 2003.
- Van Driest SL, Jaeger MA, Ommen SR, Will ML, Gersh BJ, Tajik AJ, Ackerman MJ. Comprehensive analysis of the beta-myosin heavy chain gene in 389 unrelated patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 44(3):602-10, 2004.
- Van Driest SL, Vasile VC, Ommen SR, Will ML, Tajik AJ, Gersh BJ, Ackerman MJ. Myosin binding protein C mutations and compound heterozygosity in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 44(9):1903-10, 2004.
- Erdmann J, Raible J, Maki-Abadi J, Hummel M, Hammann J, Wollnik B, Frantz E, Fleck E, Hetzer R, Regitz-Zagrosek V. Spectrum of clinical phenotypes and gene variants in cardiac myosin-binding protein C mutation carriers with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 38(2):322-30, 2001.

Revisión de las características farmacológicas y clínicas de la dipirona

Dipirone: review of its pharmacological properties and place in clinical use

Gustavo José González, Columnista Experto de SIIC
Médico farmacólogo. Consultor del Área Farmacología, Departamento de Pediatría, Facultad de Medicina, Universidad del Salvador, Buenos Aires, Argentina

Abstract

Non-steroidal anti-inflammatory drugs pharmacological profile and classification are briefly reviewed with the focus on their pharmacodynamic and adverse events profile. The pharmacodynamic, pharmacokinetic and adverse events profile of dipirone, and its place in clinical practice, are also reviewed.

Key words: non-steroidal anti-inflammatory, classification, anti-inflammatory, antipyretic, dipirone, metamizole, pharmacodynamics, pharmacokinetics, adverse events



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

Resumen

Se repasa brevemente la clasificación y el perfil farmacológico de fármacos antiinflamatorios no esteroideos con énfasis en su perfil farmacodinámico y eventos adversos. Se revisa el perfil farmacodinámico, farmacocinético, eventos adversos y lugar de la dipirona en la práctica clínica.

Palabras clave: antiinflamatorios no esteroideos, clasificación, antiinflamatorio, analgésico, antipirético, dipirone, metamizol, farmacodinamia, farmacocinética, eventos adversos

Introducción

La familia de los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) tiene en común tres acciones y una característica química que la definen como tal. Comenzando por su característica química, los AINE no son derivados esteroideos o del ciclopentano perhidrofenantreno, es decir, no están emparentados con los corticosteroides. Desde el punto de vista de sus acciones, comparten, aunque a veces con importantes diferencias de potencia y eficacia, actividad antiinflamatoria, analgésica y antipirética. Así, un AINE en particular puede poseer mayor actividad analgésica o antipirética que otra, incluso dentro del mismo grupo químico.¹ Esta circunstancia también es aplicable a su perfil toxicológico, que puede coincidir con el propio del grupo o ser más o menos específico del compuesto que se trate.²

Desarrollaremos un breve repaso de las características fundamentales de estos compuestos, para luego referirnos con mayor detalle a las propias de la dipirona.

Clasificación de los AINE

De las múltiples maneras de abordar la clasificación de estos compuestos, la basada en sus características físicas y grupo farmacológico resulta de utilidad (Tabla 1).¹

Farmacodinamia y mecanismo de acción

Los principales efectos farmacológicos, como también gran parte de los eventos adversos, pueden explicarse por la inhibición de la actividad de las ciclooxigenasas (COX) determinada por estos fármacos.^{1,3,4} Las COX, de las cuales se han categorizado tres isoformas (COX-1, COX-2 y COX-3 o COX-2b), participan en la conversión del ácido araquidónico a endoperóxidos intermedios inestables, los

cuales finalmente terminan originando tromboxanos (TX) y prostaglandinas (PG).^{1,4,5} Algunos de estos eicosanoides intervienen, en distinto grado, en mecanismos fisiopatológicos implicados en la respuesta inflamatoria, fiebre y dolor.⁶⁻⁸ No obstante, los endoperóxidos no son mediadores exclusivos de la respuesta inflamatoria, en la cual además intervienen otros compuestos como interleuquinas, factores de crecimiento, factor de necrosis tumoral, bradiquinina, serotonina, complemento, etc. De esto se desprende que los AINE no sean siempre capaces de suprimir de manera completa dicha respuesta biológica. Además, estos fármacos no afectan la síntesis de otros derivados del ácido araquidónico, los que originan leucotrienos, ácido hidroperoxiercosatetraenoico e isoprostanos, también implicados en la inflamación.^{1,9,10}

Merece destacarse que sólo el ácido acetilsalicílico inhibe las COX de manera irreversible (acetilación), el resto de los AINE disponibles en la actualidad lo hacen de manera reversible.¹

Repasaremos inicialmente las tres acciones farmacológicas básicas que definen farmacodinámicamente a los AINE.

Acción antiinflamatoria

El proceso inflamatorio constituye un mecanismo que circunscribe a una determinada zona de la economía, la actividad de noxas de naturaleza física, química o biológica. La respuesta inflamatoria clásicamente se divide en tres fases: aguda, subaguda y crónica. En la primera predominan el aumento de la permeabilidad capilar y la vasodilatación; la fase subaguda está representada por la infiltración de la zona comprometida por parte de células inflamatorias (leucocitos polimorfonucleares, células fagocíticas, etc.), y finalmente, la fase crónica, que se caracteriza por la presencia de procesos degenerativos o fibróticos o de ambos tipos.^{1,3,8}

En general, los AINE son más eficaces en la inflamación aguda. Esto obedecería a que tanto las prostaglandinas como los leucotrienos, están implicados de manera pre-

Recepción: 24/8/2009 - Aprobación: 2/12/2009

Primera edición, www.siicsalud.com: 17/12/2009

Enviar correspondencia a: Gustavo José González, Facultad de Medicina, Universidad del Salvador, Buenos Aires, Argentina
gustavo-jose.gonzalez@sanofi-aventis.com

ponderante durante los primeros pasos de la cascada inflamatoria, caracterizada por vasodilatación, aumento de permeabilidad vascular, quimiotaxis (los AINE interfieren marcadamente varias funciones neutrófilas como desgranulación, adhesión, agregación, fagocitosis, etc.) y, además, la sensibilización de terminales sensitivas.

Acción analgésica

La actividad de los AINE como analgésicos puede dividirse, desde un punto de vista fisiopatológico, en dos grandes segmentos: por un lado es posible hablar del control del dolor inflamatorio, secundario a la actividad de estos fármacos sobre la inflamación; así disminuirían la disponibilidad de mediadores con actividad algésica y reducirían el componente "celular" del dolor inflamatorio al disminuir o bloquear pasos implicados en la activación de polimorfonucleares y macrófagos.^{1,3,4,8}

La actividad analgésica de los AINE en el dolor no inflamatorio, respondería a su actividad inhibitoria de las COX, tanto a nivel periférico como en el sistema nervioso central (SNC), donde la COX-3 se ha identificado en abundancia.^{1,4}

El techo de la acción analgésica de los AINE es claramente inferior al de los opioides, aunque son efectivos en dolores de intensidad leve a moderada y, a diferencia de los opiáceos, no comprometen el sensorio.¹

Acción antipirética

La fiebre es un signo que aparece ante la presencia de numerosos factores: inflamación, infección, lesión tisular, proliferación neoplásica, etc. Esta manifestación obedece a la intervención coordinada de respuestas a pirógenos endógenos y exógenos, de tipo neuroendocrino, autonómicas, paracrinas e inmunitarias.^{1,3,6,7}

Los pirógenos son reconocidos por receptores en áreas específicas del SNC que responderían incrementando la síntesis de PG de la familia E2; éstas actuarían como primer paso en la patogenia de la fiebre. De esta manera, la acción antipirética de los AINE estaría dada por inhibición de la síntesis de PG en el SNC.^{1,4}

Perfil toxicológico general

Los AINE comparten un perfil toxicológico más o menos propio del grupo, con diferencias puntuales respecto de ciertos compuestos en particular. Al igual que su perfil farmacodinámico, la mayoría de los efectos secundarios propios de esta familia puede correlacionarse, aunque no de manera absoluta, con la actividad inhibitoria que ejercen sobre las COX.^{1,2}

Repasaremos los principales eventos adversos propios de este grupo farmacológico.

Gastrointestinales

Representan el conjunto que con mayor frecuencia produce este grupo farmacológico; en general se estima que alrededor del 40% de los pacientes que reciben AINE durante 90 días presenta lesiones gastroduodenales evidenciables endoscópicamente. El rango de gravedad es amplio, desde dispepsia y pirosis hasta ulceración gastroduodenal, incluso con perforación; la frecuencia relativa de esta forma alcanza un 5%-15% de los que toman AINE. En general, la toxicidad gastrointestinal es directamente proporcional a la dosis y tiempo de exposición y se incrementa por el uso concomitante de más de un AINE u otros compuestos gastrolesivos (corticosteroides, alcohol, tabaquismo, etc.).^{1,2,11}

Existe una gran variabilidad entre los diferentes AINE respecto de la capacidad para inducir eventos adversos gastrointestinales; en general, cuando son utilizados en dosis indicadas durante corto tiempo, puede establecerse una escala tentativa de riesgo de lesiones gástricas; así tenemos: elevado riesgo (piroxicam, ketoprofeno, ketorolac), riesgo intermedio (naproxeno, ácido acetilsalicílico, indometacina), bajo riesgo (ibuprofeno, diclofenac), muy bajo riesgo (clonixina, dipirona, paracetamol).^{1,2,12}

Los AINE parecerían ejercer su actividad gastrolesiva a través de dos mecanismos: acción directa dependiente del pH de la molécula, presencia o no de forma entérica, etc., y por otra parte, una acción sistémica relacionada con la actividad sobre la COX.¹

Hipersensibilidad

Los eventos adversos relacionados con hipersensibilidad pueden ser de tipo inmunitario (caracterizados por la presencia de anticuerpos específicos y linfocitos activados) o bien pseudoalérgicos, en los cuales no se pone de manifiesto la presencia de respuesta inmune específica. Ambas formas son indistinguibles desde el punto de vista clínico y su presentación va desde rinitis y manifestaciones cutáneas, hasta broncoespasmo, edema angioneurótico y/o *shock* anafiláctico. Las reacciones de tipo inmunitario son específicas del compuesto y en general no son cruzadas con otros AINE, mientras que las no inmunitarias pueden ser cruzadas. La frecuencia de los eventos adversos relacionados con hipersensibilidad es baja, ya que sólo alrededor de 1% a 2% de las personas que reciben estos fármacos los presentan.^{1,2}

Renales

La alteración de la función renal relacionada con el uso de AINE puede afectar a un 2%-5% de los individuos que los reciben, especialmente en forma crónica. Su gravedad es variable, desde retención de sodio y agua (a veces asociada con retención de potasio e hiperpotasemia), hasta insuficiencia renal terminal (nefropatía por antiinflamatorios). En la fisiopatología de estos trastornos estarían implicados desde mecanismos de inhibición de la COX, con reducción de PG a nivel renal, hasta procesos idiosincráticos. Estos efectos secundarios se presentan con mayor frecuencia en mayores de 65 años, pacientes con compromiso de la función renal, uso combinado de AINE y en quienes utilizan estos agentes en forma crónica en dosis elevadas.^{1,2,11}

Hematológicos

Si bien la incidencia de los trastornos hematológicos relacionados con la utilización de AINE es bajísima relación con el consumo de estos agentes, algunas veces adquiere características graves, como en el caso de agranulocitosis o anemia aplásica. Entre los eventos adversos hematológicos, algunos derivan de la pérdida de sangre secundaria a lesiones gastroduodenales, mientras que en otros, como la agranulocitosis, la anemia aplásica, la anemia hemolítica autoinmune y la trombocitopenia estarían implicados mecanismos inmunogenéticos. Los grupos de AINE asociados con trastornos hematológicos de patogenia inmunogenética incluyen: pirazolidindionas, pirazonas, derivados fenilacéticos, indolacéticos, antranílicos e incluso salicílicos.^{1,2,11,12}

Debe recordarse que la gran mayoría de estos fármacos se comportan como antiagregantes plaquetarios y pueden aumentar el riesgo de hemorragia.^{1,2}

Dipirona

Origen y química

La dipirona, metamizol o metapirona es un derivado enólico sintético perteneciente al grupo de las pirazolonas (Tabla 1).^{1,13,14}

Tabla 1. Clasificación de los AINE.

| Características de pH | Grupo farmacológico | Compuesto tipo |
|-----------------------|---------------------|------------------------|
| No ácidos | Paraaminofenoles | Paracetamol |
| | Sulfoanilidas | Nimesulida |
| | Alcanonas | Nabumetona |
| Ácidos | Salicílico | Acido acetilsalicílico |
| | Enólico | |
| | Pirazolidindionas | Fenilbutazona |
| | Pirazolonas | Dipirona |
| | Oxicamos | Piroxicam |
| | Acético | |
| | Indolacético | Indometacina |
| | Fenilacético | Diclofenac |
| | Pirrolacético | Ketorolac |
| | Propiónico | Ibuprofeno |
| | Antranílico | Acido mefenámico |
| | Nicotínico | Clonixina |

En la Figura 1 puede verse la estructura química de la dipirona.

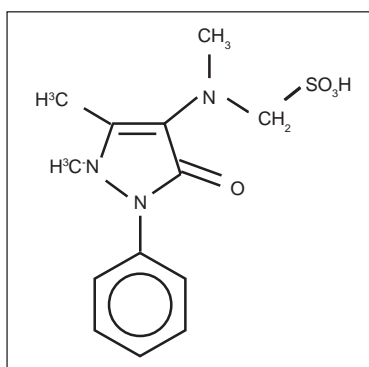


Figura1: Estructura química de la dipirona.

Farmacodinamia y mecanismo de acción

El perfil farmacodinámico de la dipirona como AINE se circunscribe fundamentalmente a su actividad analgésica y antipirética; ya que al igual que el paracetamol, su acción antiinflamatoria en humanos es prácticamente nula.^{1,8,15} En este sentido, la dipirona sólo muestra discreta actividad antiinflamatoria en modelos experimentales (edema de pata de rata), no presenta actividad en los modelos de peritonitis en ratón y granuloma en rata. El paracetamol presenta discreta actividad en los primeros dos modelos experimentales.¹⁶

Sobre la base de su actividad farmacodinámica en humanos, tanto el paracetamol como la dipirona son considerados por algunos como "no antiinflamatorios", sino sencillamente analgésicos-antipiréticos no esteroides (AANE).

Consideraremos entonces los efectos antálgicos-antifebriles de la dipirona en comparación con otros miembros del grupo de los AINE utilizados en la práctica clínica.

Actividad analgésica

La dipirona muestra una notable actividad analgésica, dependiente de la dosis, y en la práctica clínica su techo parece situarse alrededor de los 2 000 mg. A ese rango de dosis, su actividad antálgica sería equivalente a la de 6-8 mg de morfina o alrededor de 75 mg de meperidina. La

acción analgésica del fármaco es superior a la correspondiente al paracetamol y al ibuprofeno a igualdad de base y vía de administración. La dipirona tiene actividad relajante del músculo liso, lo que podría coadyuvar al control de procesos algésicos de tipo cólico, a diferencia del ibuprofeno y del paracetamol.^{1,15}

En el modelo clásico de control del dolor posestracción del tercer molar, 2 g de dipirona por vía oral fueron significativamente más efectivos que 600 mg de ibuprofeno y esta diferencia ya se manifestaba a los 30 minutos luego de la administración. Respecto del paracetamol, Daftary y col. demostraron que 500 mg de dipirona fueron significativamente más efectivos que igual dosis de paracetamol en el manejo del dolor posepsiotomía.^{17,18}

El tiempo de actividad clínicamente útil para la acción antálgica de la dipirona se estima en 6-8 horas.^{1,15-17}

En cuanto al mecanismo de acción, no existe aún un consenso unívoco en cuanto a su mecanismo de acción analgésica. Se acepta que su actividad analgésica descansa en la inhibición de la síntesis de PG, con disminución de disponibilidad de PGE2 en tejidos relacionados con la génesis/transmisión/integración de información nociceptiva. De todas formas, la dipirona pareciera actuar tanto a nivel periférico como central (actividad sobre la COX a nivel del SNC y la médula espinal).^{1,7,8}

Actividad antipirética

La dipirona presenta una notable actividad antipirética tanto en adultos como en niños. El fármaco demostró mayor actividad y comienzo más rápido de acción que el paracetamol y el ibuprofeno.

En adultos, Ajaonkar y col. hallaron, en pacientes afectados de fiebre tifoidea, que la dipirona en dosis de 500 mg por vía oral, presentó mayor efecto antifebril, de comienzo más rápido que el paracetamol en igual dosis, (diferencia estadísticamente significativa). En población pediátrica, Wong y col. compararon la actividad antitérmica de ibuprofeno, paracetamol y dipirona en más de 600 niños con edades comprendidas entre 6 meses y 6 años, a partir de la medición de la temperatura timpánica. La dipirona fue más efectiva que los otros compuestos, la diferencia con el paracetamol fue estadísticamente significativa; asimismo, la dipirona presentó actividad más rápida que el paracetamol y el ibuprofeno.^{19,20}

Farmacocinética

El fármaco se absorbe adecuadamente tras su administración oral, con una $T_{máx}$ de alrededor de 60-90 minutos.^{1,16}

La biodisponibilidad absoluta de su principal metabolito activo, la 4-metil-amino-antipirina (MAA), es del 90% tras su administración oral de dosis única. Si bien no se han caracterizado todos sus metabolitos, el fármaco es hidrolizado en forma rápida y no enzimática a 4-metil-amino-antipirina (metabolito activo); ésta a su vez sigue biotransformación enzimática por el sistema citocromo P450 a 4-formil-amino-antipirina (FAA) y 4-amino-antipirina (AA), también dotado de actividad biológica. Finalmente, la 4-amino-antipirina es metabolizada por acetiltransferasas a 4-acetil-amino-antipirina (AAA), carente de actividad. La distribución de los metabolitos activos es generalizada (atravesan la barrera hematoencefálica) y su vida media oscila entre 2.5 a 4 horas, siendo más prolongada en sujetos de edad avanzada y pacientes con cirrosis. La vida media de la molécula madre tras su administración intravenosa es de 15 minutos.^{1,16,21,26}

La excreción del fármaco y sus metabolitos luego de una dosis única se realiza fundamentalmente por riñón (96%), el resto es excretado con las heces. En orina puede aparecer ácido rubazónico, responsable de la coloración rojiza que a veces se observa.²⁶

Eventos adversos

Luego de más de 80 años de experiencia clínica a nivel mundial, el perfil de eventos adversos de la dipirona es cabalmente conocido. A diferencia de la inmensa mayoría de los AINE, en dosis usuales y administrada por períodos cortos, no mostró lesiones gástricas significativas relacionadas con cuadros acidopépticos. Debe recordarse que el ibuprofeno, en dosis superiores a 1 200 mg/día, muestra aumento en la incidencia de trastornos gastro-duodenales típicos del conjunto de los AINE.^{1,11,25}

Los eventos adversos más comúnmente relacionados con la dipirona incluyen: náuseas, vómitos, hipotensión (más frecuente cuando se utiliza la vía intramuscular o la intravenosa). Al igual que con otros AINE, se han descrito efectos secundarios tales como reacciones alérgicas (broncoespasmo, asma tipo aspirina, erupciones cutáneas, crisis anafilactoides-anafilácticas, etc.), oliguria, insuficiencia renal aguda, ocasionalmente se comunicó coloración rojiza en la orina debido a la excreción de ácido rubazónico.^{1,2,11,21,26}

Muy raramente la dipirona mostró efectos secundarios hematológicos como leucopenia y, en casos muy raros, trombocitopenia y agranulocitosis-anemia aplásica. La naturaleza de los cuadros hematológicos tipo agranulocitosis-aplasia es de tipo inmunogenética y estaría relacionada con polimorfismos del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC). Se han identificado y genotipificado secuencias de antígenos leucocitarios humanos (HLA), que se presentarían con mayor frecuencia en quienes manifiestan estos efectos secundarios (HLA-A24, HLA-DQ1 y HLA-B7). La incidencia atribuible de agranulocitosis por dipirona es bajísima, estimándose en 0.56 casos por millón de habitantes/año; asimismo, de acuerdo con los datos de Ibáñez y col., el riesgo desaparecería luego de 10 días de la última dosis. Las reacciones de tipo inmunogenético pueden presentarse en cualquier momento, incluso en quienes hayan estado expuestos previamente al fármaco en varias oportunidades, pero parecerían correlacionarse más fuertemente con grupos que se encontraron expuestos a la dipirona en dosis altas y por tiempo prolongado.^{22-24,26}

De acuerdo con el IV informe del grupo de trabajo CIOMS (1998); el riesgo de mortalidad global asociado con dipirona, parecería ser sustancialmente inferior al co-

rrespondiente a dosis equivalentes de AINE utilizados para el control de dolor de intensidad leve a moderada. El exceso estimado de mortalidad por semana de uso/millón de personas, fue de 1.7/millón para aspirina, 1.5/millón para diclofenac, 0.4/millón para ibuprofeno, 0.05/millón para paracetamol y 0.11/millón para la dipirona.²⁷

Otros eventos adversos relacionados con la vía de administración del fármaco incluyen dolor en el sitio de inyección y flebitis.²⁶

La dipirona se encuentra contraindicada en pacientes con antecedentes de hipersensibilidad al principio activo o a compuestos relacionados (fenilbutazona, fenazona, oxifenazona, propifenazona), portadores de trastornos hematopoyéticos y deterioro funcional de médula ósea, individuos sometidos a terapia citostática, sujetos con antecedentes de broncoespasmo-asma tipo aspirina, déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenada (riesgo de hemólisis) y pacientes con antecedentes de porfiria hepática intermitente. No debe utilizarse dipirona en lactantes menores de 3 meses o con peso inferior a 5 kg. Debido a su actividad hipotensora (especialmente por vía parenteral), no debe utilizarse en pacientes hipotensos. A pesar de que no se ha descrito teratogenia; al igual que cualquier otra medicación, su empleo durante el embarazo y la lactancia debe contar con indicación expresa del médico interviniente.^{1,26}

Lugar de la dipirona en la práctica diaria

El campo de indicaciones de la dipirona se restringe fundamentalmente al manejo de cuadros dolorosos de intensidad moderada a grave y cuadros febriles intensos que requieran un agente de acción rápida y potente, especialmente en quienes no puedan recibir otros AINE debido a intolerancia gastrointestinal o riesgo de eventos característicos (síndrome de Reye –aspirina–).^{1,6-8,15}

En lo que hace al dolor, la dipirona resulta particularmente útil en el manejo del dolor tipo cólico debido a su actividad relajante de musculatura lisa. El compuesto mostró en el cólico renal actividad analgésica comparable a la petidina o el diclofenac. Asimismo, la dipirona se ha mostrado efectiva por vía parenteral en el manejo de dolor posoperatorio de intensidad moderada a grave, especialmente cuando no pueda recurrirse a otros analgésicos tipo opioides o ketorolac.^{16-19,28-31}

En cuanto a su uso como antipirético, debería reservarse para cuadros febriles serios (en pacientes mayores de 3 meses), que no respondan adecuadamente o en quienes no pueda administrarse paracetamol o ibuprofeno.^{1,20,26,30}

Al igual que otros fármacos de su tipo, en general la duración del tratamiento no debería ser superior a 7-10 días.^{1,26}

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2009
www.siic.salud.com

El autor se desempeña como Medical Adviser en Sanofi Aventis S.A.

Bibliografía

1. Feria M. Fármacos analgésicos antitérmicos y antiinflamatorios no esteroideos. Antiartríticos; en: Farmacología humana 4ª edición. Jesús Flórez. Editorial Masson, Barcelona, España, Sección III, Cap. 22, pág. 375. 2003.

2. Hersh EV et al. Adverse drug interactions involving common prescription and over-the-counter analgesic agents. *Clinical Therapeutics* 29:2477-97, 2007.

3. Jacqz-Aigrain E, Anderson B. Pain control: Non steroidal anti-inflammatory agents. *Seminars in Fetal & Neonatal Medicine* 11:251-59, 2006.

4. Kam PCA, So A. Cox-3: Uncertainties and controversies. *Current Anaesthesia & Critical Care* 20:50-3, 2009.

5. Hinz B, Brune K. Can drug removals involving cyclooxygenase-2 inhibitors be avoided? A plea for human pharmacology. *Trends in Pharmacological Sciences* 29,8:391-7, 2008.

Abordaje natural de la depresión en atención primaria

Natural approach to depression in primary care

Benjamín Pérez Franco, Columnista Experto de SIIIC
Médico de Familia del SESCAM. Servicio de Salud de Castilla-La Mancha, Arenas de San Pedro, España

José Luis Turabián Fernández, Especialista en Medicina de Familia y Comunitaria, Avila, España
Iván Pérez Revuelta, Psicólogo clínico, Avila, España

Abstract

There are important limitations in the orthodox approach to depression in Family Medicine. There is negligible differentiation between depression of an endogenous and of an exogenous origin, and negligible discrimination between its diverse symptomatic signs and, therefore, depression subsyndromes. There is also negligible discrimination between anxiety and depression in real life; negligible discrimination between physical and mental health; negligible discrimination between normalcy and depression; negligible use of validated tests and structured interviews for depression diagnosis and identification in comparison with narrative clinic interview; and negligible application of «labelled» psychotherapeutic technologies in comparison with the development of a good therapeutic alliance between physician and patient along with the physician's deeper knowledge of the patient. These competencies are the best guide to know when it is right to apply pharmacological treatment and when it is not.

Key words: primary health care, mental health, depression, anxiety



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

El abordaje ortodoxo de la depresión en atención primaria y sus limitaciones

Diversas organizaciones (OMS, Asociación Americana de Psiquiatría, NICE, NGC, CMA Infobase, Prodigy, Sign) reconocen un cierto consenso de abordaje del fenómeno depresivo en atención primaria: tamizaje desde la consulta con test validado sencillo a personas con riesgo (*case finding* o detección oportunística); confirmación y especificación diagnóstica sobre la base de una entrevista clínica semiestructurada según los criterios DSM-IV o mediante derivación a psiquiatría; tratamiento específico con psicofármacos (sobre todo en casos graves), y probablemente con psicoterapia (principalmente cognitivo conductual) a nivel especializado; más algunas otras intervenciones inespecíficas complementarias, derivación del paciente en caso de no manejarse bien con las situaciones anteriores o en caso de resistencia al tratamiento o ideación suicida seria.

Existen ciertas limitaciones en esta visión que pueden afectar de manera considerable tanto la detección como el diagnóstico y el tratamiento en atención primaria. Este modelo se muestra «insostenible» en el sentido de que no puede satisfacer las necesidades de salud actuales sin com-

Resumen

En el abordaje ortodoxo de la depresión en medicina de familia existen importantes limitaciones. Tanto la diferenciación entre el origen endógeno y exógeno de la depresión como la discriminación entre las diversas manifestaciones sintomáticas –y por tanto subsíndromes– de la depresión son intrascendentes. Lo mismo ocurre con la discriminación entre ansiedad y depresión en la vida real; así como entre salud física y salud mental, y entre normalidad y depresión. También es intrascendente el uso de tests validados y de la entrevista estructurada para la detección y diagnóstico de la depresión, en comparación con la entrevista clínica narrativa; lo mismo sucede con la aplicación de tecnologías psicoterapéuticas de «marca» en comparación con el desarrollo de una buena alianza terapéutica entre médico y paciente y el conocimiento profundo del paciente por parte del médico. Estas mismas competencias son la mejor guía para saber cuándo instaurar tratamiento farmacológico y cuándo suspenderlo.

Palabras clave: atención primaria, salud mental, depresión, ansiedad

prometer la capacidad del ecosistema, tal y como veremos en los puntos siguientes.

El origen natural de la depresión

La depresión y la ansiedad en las especies animales como continuo

Los trastornos del estado de ánimo, filogenéticamente hablando, tienen un origen remoto. Podemos encontrar un amplio repertorio de conductas animales relacionadas con las neurosis, que son análogas en los seres humanos.

Por ejemplo, los animales utilizan la agresividad para competir por los recursos, para obtener pareja, conseguir o mantener un territorio o para defender u obtener una determinada posición social. Una respuesta básica a la agresividad tanto en seres humanos como en animales es la huida. Sin embargo, existen determinadas circunstancias (por ejemplo, cuando se acaba la posibilidad de huir o cuando la sumisión no es suficiente para detener la agresión) en las que se produce una reacción llamada «detención de huida». Esta consiste en mantener una postura inmóvil (o inhibición psicomotora) y la mirada fija, aunque atenta, disimuladamente, al entorno.¹ Durante la entrevista, los pacientes con depresión presentan un patrón no verbal de comportamiento similar a de la «detención de huida», como la inhibición psicomotora, aunque más extremo, reflejado en diversas conductas. Algo similar pero en otro sentido ocurriría con la expectación aprensiva y la vigilancia e investigación atenta del entorno en pacientes con ansiedad.

La depresión ha evolucionado acorde a la actividad de los organismos para una adaptación óptima, en unas condi-

Recepción: 5/7/2008 - Aprobación: 28/3/2009

Primera edición, www.siiic.salud.com: 21/5/2009

Enviar correspondencia a: Benjamín Pérez Franco, Servicio de Salud de Castilla-La Mancha, 05400, Arenas de San Pedro, España
bperez@nexos.e.telefónica.net

ciones ambientales determinadas.² Así, las emociones negativas existen porque han sido de gran utilidad para ciertas situaciones, mientras que las emociones positivas pueden ser no adaptativas.³ Por ejemplo, la depresión puede ser aceptable cuando nos lleva a abortar una actividad asociada con demasiados obstáculos, mientras que la hipomanía puede estar relacionada con la capacidad de movilización del organismo para obtener muchos recursos en un corto período de tiempo.⁴

Los costos de las emociones negativas son suficientemente obvios, pero el desprecio de sus beneficios es tan frecuente que ha sido llamado «la ilusión del médico».⁵

Los médicos son especialmente propensos a ser incapaces de reconocer la utilidad de las defensas, porque los estados negativos brotan cuando algo está mal, son aversivos y pueden ser bloqueados, por lo general, sin consecuencias adversas.⁴

¿Significa enfermedad tener síntomas? La enfermedad puede consistir muy bien en no tener síntomas cuando deberían tenerse. ¿Significa salud estar libre de síntomas? ¿Qué nazis estaban sanos en Auschwitz? ¿Aquéllos que sentían angustiada su conciencia o los que la poseían lozana, clara y feliz? ¿Es posible que una persona profundamente humana no sintiera en tales circunstancias conflicto, sufrimiento, depresión, cólera, etc.? En resumen: si me comunicas que tienes un problema, hasta conocerme mejor no podré decirte: «¡Bravo!» o «¡Lo siento!». Depende de los contextos. La evolución no conforma la enfermedad en sí misma, pero sí que forma los rasgos humanos y, por tanto, la vulnerabilidad a las enfermedades. En consecuencia, la depresión es una emoción que puede constituir una respuesta positiva de supervivencia y, por tanto, no debe ser vista simplemente como una patología.⁶

Sin embargo, una comprensión de sus funciones de regulación proporciona una herramienta muy útil para decidir si es o no seguro bloquear una emoción negativa en un caso particular.³ Desde esta perspectiva, un médico de familia no tendría como objetivo hacer que la depresión y la ansiedad «desaparezcan a toda costa» sino asistir al paciente para que encuentre su significado en su caso concreto, ayudarle a suavizar los síntomas dolorosos que no le sirvan para extraer conocimiento y acompañarle en el dolor residual que no tenga ni remedio ni significado.

Por supuesto que nada de lo anterior es óbice para que entendamos al ser humano como un ser social y con alto desarrollo de su conciencia, sus respuestas afectivas son determinadas en alto grado por el ambiente natural y social que lo rodea,⁷ por lo que quedan combinados, entonces, tanto factores genéticos como ambientales.⁸⁻¹⁰

Las diversas manifestaciones depresivas como continuo

El sistema de clasificación por categorías del DSM-IV es artificial al dar por real algo abstracto.^{11,12} Los conceptos psiquiátricos allí contenidos suponen síntomas que agrupados en forma sindrómica pueden lograr producir el efecto de enfermedad real (en el sentido de biológica) cuando simplemente suponen un sistema o código de signos para comunicarnos sobre fenómenos (síntomas).

Kender y Gardner¹³ realizaron un estudio longitudinal con gemelos con factores de riesgo genéticos y ambientales para la depresión mayor y encontraron escaso soporte empírico para los requerimientos del DSM-IV. Estos resultados sugieren que la depresión mayor –como es

articulada por el DSM-IV– puede ser un diagnóstico convencional impuesto en relación con un continuo de síntomas depresivos de variada gravedad y duración. Otros autores argumentan y postulan que los diversos trastornos depresivos sean conceptualizados en un continuo de gravedad.¹⁴

Desde la infancia hasta la senectud no parece haber diferentes trastornos afectivos sino distintas manifestaciones de éstos.¹⁵⁻²⁰

Hay un solapamiento considerable entre la clasificación de distintas clases que deberían ser mutuamente excluyentes, pero que no lo son. Además, algunos trastornos aumentan la vulnerabilidad a otros, algunos son expresiones diferentes de otros.²¹ El curso de la sintomatología es dinámico e intercambiable, los niveles de síntomas de distintos problemas se alternan a lo largo del tiempo y hay estados intermedios en los mismos pacientes.^{14,22-32} En diferentes culturas se manifiestan y se consultan distintos síntomas para un mismo estado de sufrimiento interior.^{33,34}

En consecuencia, adherimos a un modelo conceptual que ve la depresión como una condición subaguda o crónica marcada por la exacerbación o la mejoría a lo largo del tiempo con los parámetros centrales de gravedad, etapa y comorbilidad.³⁵⁻³⁸

Un modelo cuya clasificación diagnóstica –con respecto a los trastornos de adaptación– se orienta a la práctica en tres amplias categorías: malestar que no requiere intervenciones del médico de familia, malestar que requiere intervención del médico de familia y trastornos psiquiátricos mayores.³⁸

Las relaciones continuas entre ansiedad y depresión

La escala de aparente comorbilidad entre la depresión mayor, varios trastornos de ansiedad y los síndromes adictivos es no consistente con la conceptualización ortodoxa de estos trastornos psiquiátricos como entidades nosológicas discretas.¹¹ Así, cada vez más se aportan pruebas de que la depresión y la ansiedad pueden ser vistas como un continuo.^{13,32,39-44}

En la comunidad, la mayoría de los trastornos del estado de ánimo presentan una combinación de depresión y ansiedad, siendo también cuestionables la subdivisión de ansiedad en microdiagnósticos separados de pánico, trastorno de ansiedad social, etc.⁴⁵

La persistencia de un nivel subliminal de depresión y de ansiedad desde la edad más temprana a la edad adulta también sugiere la importancia de caracterizar el continuo de expresión de la depresión y la ansiedad más que adherirse a los estrictos umbrales diagnósticos.⁴⁶ Por todo ello, hay expertos que postulan un retorno a la forma unitaria de clasificación de los trastornos de ansiedad y del estado de ánimo como nerviosismo o cotimia, lo que podría representar una manera de salir de este callejón sin salida.

La salud mental y la salud física como continuo

Los mismos autores del DSM-IV critican la expresión «mental» porque implica una distinción entre trastornos mentales y físicos, distinción derivada del anacronismo reduccionista mente-cuerpo.

Los pacientes con depresión mayor tienen significativamente más quejas orgánicas en la anamnesis por sistemas incluso que pacientes con enfermedades orgánicas crónicas, y esto es especialmente cierto con el dolor –lumbalgia

crónica, dolor pélvico, dolor torácico, síndrome del miembro superior; la depresión y el síndrome de dolor están relacionados, y de hecho, responden a tratamientos similares.

La depresión tiene una asociación frecuente con enfermedades físicas: cardiovasculares, neurológicas, endocrinológicas, quizá por compartir procesos patológicos.²¹

Todos los problemas de salud son biopsicosociales (e individuales, grupales y comunitarios). En las enfermedades de base «biológica u orgánica» las noxas psicosociales intervienen en su etiopatogenia, evolución y manejo, y pueden presentarse con frecuencia síntomas psicosociales. En las enfermedades de base «funcional o psicosocial» aparecen con frecuencia síntomas «somáticos» que acompañan las manifestaciones psico-socio-patológicas.

El trastorno afectivo y la normalidad como continuo

Los falsos positivos o negativos del *General Health Questionnaire* (GHQ) no estarían igualmente distribuidos entre todas las clases de pacientes sino que «se dejarían escapar» muchos más casos de depresión entre los que atribuyen un origen «normal» a sus problemas que entre los que le achacan una causa psicológica (depende de cómo los pacientes se tomen sus problemas, a su vez determinados por las expectativas sociales).⁴⁶

Los criterios para el diagnóstico de distimia y trastorno depresivo mayor incluyen la determinación de la discapacidad –siempre subjetiva– que produce el trastorno en la vida cotidiana, lo que a su vez depende parcialmente de las expectativas sociales.

Hay una tendencia en la literatura de dicotomizar normalidad y enfermedad, aunque la mayoría de los trastornos se relacionan en un continuo de gravedad sin puntos de corte. Los criterios se vuelven crecientemente elaborados con el fin de formalizar decisiones arbitrarias sobre si un individuo es un caso. El emborronamiento entre la normalidad y caso es particularmente aparente en la enfermedad mental.^{16,18,32,40,46-48}

La aproximación de *caseness* o encasillamiento diagnóstico domina el sistema de salud mental y contrasta con la aproximación narrativa. La aproximación narrativa facilita un diagnóstico en cambio permanente; en contraste, el *caseness* tiende a fijar el proceso facilitando la pasividad (Figura 1).

La aproximación de encasillamiento diagnóstico etiqueta la experiencia inusual como una enfermedad y busca mantener esta etiqueta, separando la persona de la gente «normal» o tratando de mantenerla libre de síntomas (sin preocuparse de su conjunto como persona contextualizada en redes).

La aproximación narrativa, por otro lado, busca colocar la historia de vida con sus dificultades como una parte de la experiencia humana e intentar extraer conocimiento significativo del sufrimiento, recuperar el detalle y hacer del diagnóstico un proceso en permanente cambio, evitando la pasividad del encasillamiento.

Figura 1. Diferencias entre la aproximación de encasillamiento diagnóstico y la aproximación narrativa.

Diagnóstico natural de la depresión en atención primaria

El tamizaje con cuestionarios tiene poco o ningún impacto en la detección y tratamiento de la depresión por el médico.⁴⁹ *Dos preguntas muy sencillas*,^{50,51} e incluso una

sola pregunta,^{52,53} «¿Se ha sentido usted deprimido en el último mes?», son efectivas como tamizaje de la depresión. Pero estas preguntas son idénticas a las que hacen habitualmente los médicos de familia, con la ventaja de que conocen al paciente. En realidad, ningún test ha mostrado diferencias con respecto a otros –incluidos los más complejos– en su capacidad para detectar la depresión. Por tanto, la asignación de los recursos que serían requeridos para hacer un tamizaje formal podría estar carente de ética y constituir un derroche.⁵⁴

En cuanto al diagnóstico de confirmación, aunque es un lugar típico declarar que a los médicos de Atención Primaria se les «escapan» muchas depresiones, éstas suelen ser mas leves,⁵⁵⁻⁵⁸ por lo que en ellas la intervención no se hace tan perentoria⁵⁹ (los resultados a largo plazo son iguales que en las detectadas). Además el encontrar más casos (que serían leves) significaría tratar más, con sus riesgos de efectos secundarios.⁵⁵ Así, los falsos positivos y falsos negativos detectados por los médicos de familia ocupan el borroso lugar entre enfermos o no enfermos claros según los tests y clasificaciones ortodoxas.⁶⁰⁻⁶³

Esto aligera de trascendencia el diagnóstico estandarizado por parte del médico de familia.^{54,57,59,61-67} Parte de lo cual también ha sido mostrado en España.⁶¹

La ansiedad y depresión se presentan en medicina de familia (médico de familia) con una clínica diferente de la que aparece clásicamente en los textos de psiquiatría, que se refieren a una minoría de pacientes seleccionados por los médicos de familia que llegan a los psiquiatras. Aunque los falsos positivos y los falsos negativos parecen clínicamente indistinguibles, los médicos de familia discriminan claramente estos dos grupos sobre la base de su conocimiento de la historia clínica del paciente. Como los médicos de familia usan métodos heurísticos (acercamiento progresivo hipotético deductivo) para el diagnóstico, los diagnósticos no encajan bien con los establecidos de forma estructurada.⁶⁰

Incluso la forma concreta de organizarse de una institución sanitaria –atención primaria vs. especializada– determina consecuencias diagnósticas y terapéuticas en la depresión.⁶⁸

Más aun, en atención primaria el proceso diagnóstico se produce al revés de lo habitual en otras especialidades: lo primero es el contexto y luego se puede pasar a los síntomas.³³ En caso contrario, el diagnóstico estará mediatizado por el tipo de intervención terapéutica que preveamos realizar (el marco teórico en que nos movemos).⁶⁹

La atribución de los síntomas por parte del médico a un trastorno afectivo sin que el paciente coincida con ese diagnóstico produce, además de una gran frustración en ambos, una inoperancia terapéutica considerable.⁷⁰ Una de las principales características de la atención primaria es el profundo conocimiento de sus pacientes y de su contexto en un proceso continuado a lo largo de la vida, lo que facilita extraordinariamente la detección de un cambio estable del estado de ánimo (en una o varias visitas).⁷¹

Mientras que el especialista domina las técnicas diagnósticas y el tratamiento de las enfermedades del ámbito de su especialidad, el médico general atiende a la realidad biopsicosocial del usuario, con un amplio dominio de la entrevista. Una entrevista clínica completa y empática, que preste atención a la comunicación verbal y no verbal, tiene no sólo valor diagnóstico sino terapéutico, lo que no logran en ningún caso los cuestionarios. La entrevista, pues, nos parece el método de detección y

diagnóstico más simple, barato y eficaz cuando se efectúa con prudencia.

Tratamiento natural de la depresión en atención primaria

Modelo difuso o probabilístico del abordaje de la depresión

En medicina de familia el diagnóstico es simultáneo al tratamiento. En la vida real los procesos, incluida la depresión, no ocurren de forma secuencial, sino de forma simultánea e integrada, no es posible separar momentos diagnósticos y momentos terapéuticos, porque todo momento tiene un componente diagnóstico y un componente terapéutico. Esta visión del método clínico en medicina de familia no permite cursos lineales del tipo «exploración-diagnóstico-tratamiento», sino que obliga a la simultaneidad de todos ellos, de forma tal que se va «tratando» según se va conociendo mejor el problema.

Haciendo un paralelismo con el modelo atómico actual, en el que los electrones mantienen una posición con respecto al núcleo definida no por una órbita sino por un orbital (zona del átomo donde hay una mayor probabilidad de encontrar al electrón), diríamos que el universo diagnóstico y terapéutico de la depresión estaría determinado por una interacción probabilística entre diversas fuerzas –sociales, genéticas, intrapsíquicas, farmacológicas, conductuales, etc.– más que por una interacción mecanicista entre ellas (Figura 2). En este mundo, al igual que en el mundo cuántico, donde la materia puede estar en dos lugares al mismo tiempo, nada tenemos seguro. No sólo es que no podemos demarcar los límites entre diagnósticos convencionales (DSM-IV) sino que distintos diagnósticos convencionales podrían ser más o menos probables según la selección –siempre subjetiva– que hagamos del período de tiempo de la vida del paciente que tomamos en consideración, del momento del día en que hagamos la entrevista al paciente, del familiar al que decidamos entrevistar, del estado de ánimo del entrevistador el día de la entrevista, etc. A estas variables podríamos añadir otras como la relevancia que demos a los efectos secundarios del fármaco elegido, la calidad de vida que consideramos como aceptable para determinar como exitosa una experiencia terapéutica precedente, el protagonista que determina esa calidad de vida, etc. Y de este modo tomar conciencia de un conjunto de variables creciente *ad infinitum*, con probabilidades independientes,

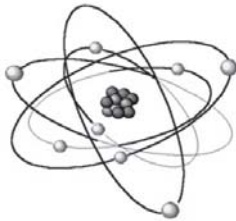


Figura 2A. Modelo atómico "planetario": una corteza, formada por los electrones que giran alrededor del núcleo en órbitas circulares, de forma similar a como los planetas giran alrededor del Sol.



Figura 2B. Modelo atómico "cuántico" actual: el electrón no ocupa un lugar definido, sino que conocemos una probabilidad de que ocupe un determinado lugar: su "nube electrónica".

aunque frecuentemente desconocidas y cuyas interacciones, por su complejidad, no serían susceptibles de manejo preciso mediante técnicas estadísticas. La respuesta natural a esta complejidad no es la parálisis sino la consideración humilde de las probabilidades conocidas y la negociación juiciosa de las diversas decisiones diagnósticas y terapéuticas entre los diferentes actores implicados, imprescindibles para la selección, aceptación y adhesión, en su caso, al tratamiento.^{71,72}

Antidepresivos

Ha existido hasta ahora suficiente evidencia para reconocer el beneficio farmacológico –aunque comienzan a aparecer dudas sobre su utilidad frente al placebo, especialmente en casos leves–^{73,74} y de su administración combinada con otro tipo de intervenciones psicosociales. Sin embargo, no existe evidencia clara de un punto de corte para instaurarlo ni para suspenderlo. Lo que no produce ninguna extrañeza si se parte del modelo de la depresión como continuo que hemos estado reflejando en los apartados anteriores. Nuevamente, el conocimiento del paciente por parte del médico de familia y el conocimiento estratégico de su situación así como la negociación con los actores implicados facilitará la decisión de cuándo elegir este u otro tratamiento, cuándo comenzar y cuándo suspenderlo.

Tratamientos psicológicos

También existen pruebas claras de la utilidad de las intervenciones psicológicas, incluso en depresiones serias, asociadas o no a antidepresivos. La psicoterapia estructurada aplicada por especialistas en el tratamiento de las depresiones más graves es efectiva. Sin embargo no es así cuando se usa para tratar la depresión menor o la distimia.⁷⁵ Algunas de ellas, como por ejemplo la terapia cognitiva conductual, muy estandarizable y por tanto fácil de evaluar, lo ha mostrado más claramente. Otras, como la terapia no directiva –más difíciles de evaluar–,⁷⁶ ofrecen dudas acerca de su efecto.⁷⁷

Sin embargo, y pese a sucesivos intentos por intentar implantar el marco «psiquiátrico psicoterapéutico estructurado» de tratamiento en atención primaria (aplicado directamente por los médicos de atención primaria y no por especialistas en psicoterapia), los resultados han mostrado que ni son factibles ni competen ni son suficientemente útiles en este marco.⁷⁸⁻⁸¹

Además, en general no se recomienda, por falta de utilidad decididamente, tratamiento indefinido para las intervenciones psicoterapéuticas y psicosociales educativas, que son caras y de comienzo de administración dilatado.⁸²

Pero existen otros recursos psicosociales del médico de familia que se muestran de gran utilidad cuando se aplican al tratamiento de la depresión. Se ha probado que la alianza terapéutica, en la que el médico «general» está «especializado», es clave para el funcionamiento de cualquiera de las intervenciones, tanto farmacológicas como psicoterapéuticas.⁸³

La relación médico de familia-paciente-contexto es diferente de la que se presenta en otros ambientes profesionales; con el cirujano, el dentista, etc., los especialistas hospitalarios en general, los abogados, etc., es deseable una buena relación interpersonal para la calidad del servicio, pero no es la «esencia del servicio». De hecho, uno de los resultados más robustos de la investigación en psicoterapia es que una buena alianza terapéutica es el mejor predictor de su resultado.^{63,84-88}

Esto sugiere también que la especificidad psicoterapéutica necesita ser buscada en un nivel mucho más pro-

fundo que el nombre de la terapia,⁸⁹ por lo que aquí parece suceder como en las intervenciones dietéticas, en las que lo más importante para el resultado no es el tipo de dieta sino su cumplimiento.⁹⁰

En este sentido, no se ha encontrado una diferencia significativa del resultado entre distintas terapias,⁹¹ lo que refuerza la idea de la equivalencia entre tratamientos auténticos. La evidencia preponderante señala hacia el amplio efecto de factores comunes, como la alianza terapéutica entre terapeuta y paciente, lealtad del terapeuta a una orientación teórica y otros efectos del terapeuta en la determinación del resultado del tratamiento.^{92,93} La investigación y la práctica de la psicoterapia deben moverse pues, más allá de «marcas» de diversas terapias a un énfasis en factores comunes.

Las probabilidades de éxito en un tratamiento son directamente proporcionales a la cualidad de la relación médico-paciente. En este sentido, el médico es en sí mismo el más poderoso placebo.

Se plantea⁹⁴ incluso que la ventaja de la terapia cognitiva conductual puede ser más aparente que real. La terapia cognitiva indudablemente tiene mucho en su favor. Es una terapia atractiva y eficiente que es relativamente fácil de aprender y produce buenos resultados en muchos casos. Pero podría muy bien ser que la terapia cognitiva conductual –con su estructura clara, perspectiva optimista, y la implicación activa del paciente– sea exitosa precisamente debido a su capacidad para crear una buena alianza.⁹⁴

La mejora en las habilidades de comunicación de los médicos de familia predice la mejora en los resultados del abordaje de sus pacientes con depresión.⁹⁵⁻⁹⁷ Y, desde aquí, proponemos la comunicación no como un proceso digital o algorítmico (por ejemplo los sofisticados sistemas de terapia cognitiva conductual basados en ordenador), sino como narración que organiza la respuesta de las personas en su ser y estar. El sufrimiento humano es siempre físico y mental, siempre literal y simbólico, siempre personal y cultural. La noción de Freud de «curar hablando» no está limitada a las enfermedades mentales. Encontrar un lenguaje que conduzca al enfermo crónico a salir de su incompreensión y sufrimiento inexpressable juega un papel crucial en la recuperación o curación del sufrimiento.

Ha sido comprobado también que uno de los procedimientos en que se ha entrenado el médico de familia para abordar la mayoría de los problemas de salud, la resolución de problemas –de un modo más o menos sistematizado– es efectivo en el abordaje de la depresión.⁹⁸ Este procedimiento consiste básicamente en conocer y hacer reflexionar participativamente al paciente (entrevista capacitadora) sobre cuál es su problema, cuáles piensa que podrían ser sus causas, qué alternativas encuentra y cuáles de ellas ve más factibles de practicar y cómo hacerlo. Cuando el paciente percibe que el *locus* de la responsabilidad del diagnóstico está en manos del experto, el proceso terapéutico progresa menos rápidamente que cuando el paciente tiene el control de su diagnóstico.

En conjunto, ha sido demostrada la utilidad de la oferta de servicios terapéuticos no estandarizados por parte del médico de familia. En un metanálisis con pacientes ancianos con depresión se encontró que fue similarmente útil recibir fármacos, psicoterapia estructurada o atención psicológica no estructurada (aunque adicional) por parte de sus médicos de familia.⁹⁹

De forma creciente se acumulan las propuestas de abordaje de la depresión como un problema de salud crónico, más parecido al asma que a la apendicitis⁶³ y que podría ser abordado de forma similar también a la diabetes o la

hipertensión.³⁵ Empieza a existir la convicción de que pequeños pero continuados esfuerzos invertidos de forma continuada en la población deprimida reducen la sustancial discapacidad que conlleva una condición que también se presenta continuamente (manifiesta o latentemente).^{36,100,109} La intervención del médico de familia no es (o no debería ser) una «intervención mínima» (como se dice para el tabaquismo, o «psicoterapia breve», etc.), sino que por el contrario, es una intervención que puede durar toda la vida. Las condiciones crónicas no pueden curarse. Tratar con los pacientes sobre su problema, de una manera educativa,⁸² –del modo en que se tratan los problemas con pacientes de otras enfermedades crónicas–,¹¹⁰ y muchas pequeñas intervenciones «no psiquiátricas», mejoran los resultados de la evolución del problema depresivo¹⁰⁹⁻¹¹³ (Tabla 1).

Tabla 1. Intervenciones pequeñas pero continuadas para la depresión.

| | |
|---|---|
| ● | Reforzar la conducta habitual |
| ● | Explicar a los pacientes su posible evolución |
| ● | Programar revisiones |
| ● | Controlar o seguir la evolución a largo plazo |
| ● | Prevenir recaídas |
| ● | Facilitar la educación para la salud |
| ● | Ofrecer pequeños consejos: que no deben enfrentarse a tareas importantes cuando están mermados por la ansiedad, que la actividad puede reducir la depresión, que es posible relajarse sin utilizar drogas o alcohol, actividades de la vida diaria, reflexión sobre alojamiento, empleo, manejo del dinero, atención médica para las enfermedades físicas y apoyo y consejo sobre actividades recreativas y sociales, etc. |
| ● | Ofrecer pequeñas intervenciones «no psiquiátricas» que han mostrado alguna utilidad (ejercicio –en particular, nadar–, cantar individualmente o en coro, la oración religiosa, la amistad ofrecida por voluntarios (<i>befriending</i>), la participación en grupos de autoayuda, lecturas seleccionadas de autoayuda, referencia a organizaciones especializadas en consejo matrimonial, organizaciones de ayuda al desempleado, servicios de apoyo a ancianos en situación de soledad, etc. |

Como en otros procesos –agudos y crónicos–, para gestionar la incertidumbre de la intervención en la depresión en atención primaria es preciso, entre otros elementos: la participación de los pacientes –para que acepten intervenciones continuadas sobre la depresión y para acordar con ellos cómo abordar su situación; la utilización del reconocimiento de patrones, tendencias y regularidades de las presentaciones clínicas de un paciente a lo largo del tiempo, lo que permite casi conocer por adelantado las consultas sucesivas, y el sentido común.

Dado que la psicoterapia y la farmacoterapia no mostraron diferencias significativas en el tamaño del efecto, la elección del tratamiento debería estar basada en criterios tales como las contraindicaciones, el acceso al tratamiento o las preferencias de los pacientes.¹¹⁴ La participación de los pacientes y la consideración de sus preferencias ha mostrado sus resultados positivos cuando se han tenido en cuenta,^{97,115-119} y negativos cuando no ha sido así.

Sobre la base de todo lo cual podría ser lícito suponer que el buen cuidado clínico, por su amplitud y flexibilidad, podrá demostrar que al menos es comparable en seguridad y costo a otras terapias más estandarizadas. No en vano el porcentaje de remisiones en estudios de depresión en el marco de atención primaria se muestra al menos tan alto como los del marco psiquiátrico.¹²⁰

Abordaje psicosocial

No es posible curarse si el contexto no es sano y no es posible sanar a un individuo si no se sana a los que lo rodean,

como bien prueban los procesos infecciosos, del mismo modo que el proceso de curación de un individuo no puede dejar de revertir positivamente en el proceso de curación de los que lo rodean. No existe la cura que no es solidaria.

Los tratamientos individuales no resuelven los problemas sociales: por ejemplo, las personas con menos nivel socioeconómico tienen mayor probabilidad de deprimirse que las personas con un nivel más alto. La relación es más notable entre los pacientes con depresión persistente.¹²¹ El que las intervenciones a este nivel presenten mayor complejidad todavía que las psicoterapéuticas y el que sean aun menos estandarizables no quiere decir que no deban realizarse. La falta de evidencia no significa evidencia de falta de efecto. Si en el pronóstico incluimos el rico magma de determinantes sociales veremos que esto nos llevaría a tener que diagnosticar y tratar determinantes políticamente inabordables. Así pues, se suele preferir acotar tanto el diagnóstico como el tratamiento a aquello políticamente correcto.

Y si bien el médico de familia no puede intervenir de forma sensible sobre estos determinantes, sí puede iluminar tanto su intervención diagnóstica como terapéutica con este conocimiento. Además puede coordinarse junto con otros actores sociales para facilitar la mejoría de su paciente.^{67,122,123}

En otro lugar hemos mostrado una serie de habilidades cruciales que el médico de familia puede utilizar en el abordaje de cualquier problema de salud.⁶⁹ Todos los problemas en medicina de familia son biopsicosociales, y su abordaje (diagnóstico y tratamiento) y el método clínico utilizado es siempre el mismo, tanto si predominan los factores biológicos, psicológicos o sociales. Tratar al paciente integralmente significa ser consciente de que él es el pro-

ducto de contextos sociales y físicos –hasta el punto que distintos grupos sociales tienen distintos modos de enfermar mentalmente.^{124,125}

El paciente no llega a la consulta con distimia sino con toda su «comorbilidad» y con toda su vida. Debemos abordar el problema de «forma natural», en su conjunto.¹²⁶ En un acercamiento propio de la médico de familia, cuando al paciente se le permite ser una persona y es verdaderamente el centro del problema, se produce de forma natural una expansión: el centro de atención del tratamiento llega a ser el contexto; el paciente llega a ser un factor en un contexto. Facilitar que el paciente reorganice sus relaciones; aprender nuevas cosas sobre los otros, el contexto, y sobre sí mismo, cambiando sus creencias y acciones sobre los otros y el contexto. En atención primaria el diagnóstico, el pronóstico y el tratamiento tienden a referirse al conjunto del sistema en las condiciones concretas que impone el mundo de la vida, el mundo real.⁶⁹

Aceptación de nuestras limitaciones terapéuticas

La curación es tal sólo si resulta significativa para los sujetos que la buscan. Curar es facilitar el desbloqueo de una situación, el paso de un escenario a otro con nuevas perspectivas. La curación es sólo un aspecto de la asistencia médica; aliviar las manifestaciones de la enfermedad es frecuentemente el papel más importante del médico. «Estar con» frente a «curación» es otro sentido de la curación. Lo que nos sostiene es el descubrimiento de un modo de ejercer la compasión, el amor. Y nuestro acto más amoroso es estar con el paciente. Curar el cuerpo y curar a la persona no van siempre de la mano.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2009
www.siic.salud.com

Los autores manifiestan que no existen conflictos de intereses ni vínculos financieros reales o potenciales ni patrocinio alguno en relación con este trabajo que puedan motivar parcialidad o conflicto de intereses.

Bibliografía

- Dixon AK. Ethological strategies for defence in animals and humans: their role in some psychiatric disorders. *Br J Med Psychol* 71(4):417-445, 1998.
- Nettle D. Evolutionary origins of depression: a review and reformulation. *Journal of Affective Disorders* 81(2):91-102, 2004.
- Nesse RM. Natural selection and the elusiveness of happiness. *Philosophical Transactions of the Royal Society, Biological Sciences* 359:1333-1347, 2004.
- Rybakowski F, Rybakowski J. Evolutionary concepts of affective disorders. *Psychiatr Pol* 40(3):401-13, 2006.
- Nesse RM, Williams GC. Evolution and the origins of disease. *Sci Am* 279(5):86-93, 1998.
- McLoughlin G. Is depression normal in human beings? A critique of the evolutionary perspective. *Int J Ment Health Nurs* 11:170-173, 2002.
- Gilman SE. The life course epidemiology of depression. *American Journal of Epidemiology* 166(10):1134-1137, 2007.
- Kendler KS, Walters EE, Neale MC, Kessler RC, Heath AC, Eaves LJ. The structure of the genetic and environmental risk factors for six major psychiatric disorders in women. Phobia, generalized anxiety disorder, panic disorder, bulimia, major depression, and alcoholism. *Arch Gen Psychiatry* 52(5):374-83, 1995.
- Middeldorp CM, Cath DC, Boomsma DI. A twin-family study of the association between employment, burnout and anxious depression. *J Affect Disord* 90(2-3):163-9, 2006.

- Hettema JM, Prescott CA, Myers JM, Neale MC, Kendler KS. The structure of genetic and environmental risk factors for anxiety disorders in men and women. *Arch Gen Psychiatry* 62(2):182-9, 2005.
- Kendell R, Jablensky A. Distinguishing between the validity and utility of psychiatric diagnoses. *Am J Psychiatry* 160:4-12, 2003.
- Villagrán J, Luque R y Berrios G. La psicopatología descriptiva como sistema de captura de información. *Monografías de Psiquiatría* 2003.
- Kendler KS, Gardner CO Jr. Boundaries of major depression: an evaluation of DSM-IV criteria. *Am J Psychiatry* 155:172-177, 1998.
- Rapaport MH, Judd LL, Schettler PJ, Yonkers KA, Thase ME, Kupfer DJ, Frank E, Plewes JM, Tollefson GD, Rush AJ. A descriptive analysis of minor depression. *Am J Psychiatry* 159(4):637-43, 2002.
- Rutter M. Relationships between mental disorders in childhood and adulthood. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 91(2):73-85, 1995.
- Rutter M, Kim-Cohen J, Maughan B. Continuities and discontinuities in psychopathology between childhood and adult life. *Journal of Child Psychology and Psychiatry* 47(3-4):276-295, 2006.
- Egger HL, Angold A. Common emotional and behavioral disorders in preschool children: presentation, nosology, and epidemiology. *Journal of Child Psychology and Psychiatry* 47(3-4):313-337, 2006.
- Merikangas KR, Zhang H, Avenevoli S, Acharyya S, Neuenschwander M, Angst J. Longitudinal trajectories of depression and anxiety in a prospective

- community study. *Arch Gen Psychiatry* 60(10):993-1000, 2003.
- Roza SJ, Hofstra MB, Van der Ende J, Verhulst FC. Stable prediction of mood and anxiety disorders based on behavioral and emotional problems in childhood: a 14-year follow-up during childhood, adolescence, and young adulthood. *Am J Psychiatry* 160(12):2116-21, 2003.
- Pihlakoski L, Sourander A, Aromaa M, Rautava P, Helenius H, Sillanpää M. The continuity of psychopathology from early childhood to preadolescence: a prospective cohort study of 3-12-year-old children. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 15(7):409-17, 2006.
- McMillin. A holistic approach the treatment of depression. *Virginia: ARE Pres* 1997.
- Gilchrist G, Gunn J. Observational studies of depression in primary care: what do we know? *BMC Family Practice* 8:28, 2007.
- Judd LL, Akiskal Heller PJ, Endicott J, Coyell W, Paulus MP, Kunovac JL, Leon AC, Mueller TI, Rice JA, Keller MB. A prospective 12-year study of subsyndromal and syndromal depressive symptoms in unipolar major depressive disorders. *Arch Gen Psychiatry* 55:694-700, 1998.
- Angst J, Sellaro R, Merikangas KR. Depressive spectrum diagnoses. *Compr Psychiatry* 41(2 Suppl 1):39-47, 2000.
- Joffe RT, MacQueen GM, Marriott M, Trevor Young L. A prospective, longitudinal study of percentage of time spent ill in patients with bipolar I or bipolar II disorders. *Bipolar Disorders* 6(1):62-66, 2004.

Alguns agentes virais se relacionam com neoplasias ou doenças (enfermedades) autoimunes

Viral agents and their correlation with the genetic profile of predisposition to human neoplastic and autoimmune diseases

Janaína Luisa Leite, Columnista Experta de SIIC
Pesquisadora. Universidade Estadual de Campinas, Campinas, Brasil

Abstract

Herpesviruses (HHV) are ubiquitous, have broad tissue tropism and have been found in the thyroid, which can be a reservoir of latent HHV. HHV are considered potential carcinogenic agents and have been identified in many malignancies. More recently, they have also been associated to a series of autoimmune conditions. TP53 gene plays a critical role in cell cycle control, facilitating DNA repair activities and protecting against DNA damages. HHV infected cells may gain a dangerous survival time in individuals with impairing apoptotic ability, such as that caused by TP53 gene polymorphisms. Other genes involved in the response to environmental aggressions, such as the genes that codify the Glutathione S-Transferase (GST) and other enzymatic protective systems, may modulate the risk of developing diseases. We recently demonstrated an increased risk for HHV6 infection in individuals that inherited a codon 72 TP53 polymorphism which reduces p53 apoptotic activity. Our studies demonstrated a higher prevalence of HHV type 6 in patients submitted to renal transplants than in a control population, suggesting that TP53 gene polymorphisms might affect the susceptibility to HHV infection. In addition, we observed that HHV can increase the risk of skin cancer, an event associated with the Glutathione S-Transferase (GST) genotypic profile GSTM1-GSTT1+. More recently, while investigating autoimmune diseases, we observed a high prevalence of HHV type 7, but not type 6 infection in Graves' disease patients. These individuals also presented the codon 72 TP53 germline polymorphism more frequently. Although further studies are needed, our results suggest that viral agents such as HHV may trigger autoimmune as well as neoplastic diseases in individuals with a predisposing genetic profile.

Key words: herpesvirus, autoimmune diseases, predisposition, cancer, genetic profile



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

O câncer como doença ambiental

A grande maioria dos cânceres humanos ocorre por uma interação entre fatores ambientais como fumaça (*humo*) de cigarro, alimentos e bebidas, poluição urbana e industrial, etc. e a bagagem (*constitución*) genética de cada indivíduo.¹ As infecções virais também podem contribuir

Laura Sterian Ward, Livre-Docente, Pesquisadora orientadora, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, Brasil

Elaine Cristina Morari, Doutora, Pesquisadora, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, Brasil

Natassia Elena Búfalo, Mestre, Pós-graduando, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, Brasil

Ana Carolina Trindade Guilhen, Mestre, Pós-graduando, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, Brasil

Roberto Bernardo Santos, Mestre, Pós-graduando, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, Brasil

Resumo

Os herpesvírus têm sido vistos (*son considerados*) como potenciais agentes carcinogênicos e identificados em diversas malignidades. Acometem indivíduos imunossuprimidos e também indivíduos saudáveis e possuem elevada prevalência. A capacidade de permanecerem latentes nas células do hospedeiro (*huésped*) garante (*garantiza*) aos vírus sua sobrevivência até serem (*hasta ser*) reativados. Células infectadas por herpes supostamente não seriam destruídas por apoptose em portadores de alterações no gene TP53. Nossos estudos comprovam uma maior prevalência de herpesvírus tipo 6 em pacientes transplantados renais do que numa população controle e mostram que polimorfismos no gene TP53 poderiam influenciar na suscetibilidade à infecção por este vírus. Observamos que os herpesvírus também podem aumentar o risco (riesgo) para o desenvolvimento (*desarrollo*) de carcinomas da pele e isso (*esto*) se associa ao perfil genotípico GSTM1-GSTT1+. Mais recentemente, estudando doenças auto-imunes, observamos que a infecção pelo herpesvírus 6 aumentou a suscetibilidade para o desenvolvimento da doença de Graves. Estes estudos poderão ter utilidade na prevenção de doenças. Por exemplo, pacientes em imunodepressão que tenham infecção por herpesvírus devem ser particularmente mais cuidadosos em relação à exposição solar.

Palavras-chaves: herpesvírus, câncer, transplantados, tireóide, doença de Graves

para o desenvolvimento de vários tipos de cânceres humanos. Dentre estes cânceres, alguns são muito comuns, de forma que acredita-se (*se cree*) que cerca de 20% de todos os tumores humanos podem ter uma etiologia viral, incluindo o vírus da Hepatite B e C, vírus Epstein-Barr (EBV), papilomavírus humano, leucemia humana de células T e o herpesvírus tipo 1.²

Herpesvírus como agentes carcinogênicos

Recentemente, temos visto um grande aumento na pesquisa de cofatores envolvidos (*involucrados*) nos

Recepción: 5/7/2008 - Aprobación: 28/3/2009

Primera edición, www.siicsalud.com: 21/5/2009

Enviar correspondência a: Benjamín Pérez Franco, Servicio de Salud de Castilla-La Mancha, 05400, Arenas de San Pedro, España
bperez@nexos.e.telefónica.net

múltiplos passos para uma via oncogênica. Agentes sexualmente transmissíveis, particularmente agentes virais, têm demonstrado possuir (*tener*) um papel de relevo na carcinogênese da neoplasia cervical.³⁻⁵ Além do (*además*) herpes simplex virus (ou HHV1), o qual vem sendo (*está*) considerado como um “iniciador” no desenvolvimento do câncer cervical,³ outros herpesvírus são também potenciais candidatos a agentes carcinogênicos. O citomegalovírus (CMV), human herpesvirus 6 e 7 (HHV6 e HHV7) possuem um alto grau (*alto grado*) de homologia genômica e estão classificados na mesma subfamília dos *beta-herpesvirinae*.⁶ Estes herpesvírus podem ter uma porção (parte) potencialmente oncogênica similar.

O HHV6 é um vírus linfotrópico e epiteliotrópico por natureza.⁷ Foi primeiramente isolado (*aislado*) em 1986 em células mononucleares de sangue periférico (PBMCs) de pacientes com doenças linfoproliferativas.⁸ Possui uma alta prevalência na população mundial, e geralmente é causa de infecções virais em pacientes imunossuprimidos.^{9,10} Este vírus já foi identificado em carcinomas oral escamoso, carcinoma cervical, linfomas Hodgkin e não-Hodgkin, entre outras malignidades.¹¹

O HHV7 foi primeiramente isolado a partir de células T CD4+ estimuladas, de indivíduos saudáveis⁶ e posteriormente foi isolado a partir de PBMCs de pacientes com síndrome da fadiga crônica.^{12,13} Estudos epidemiológicos mostraram que o HHV7 é amplamente distribuído na população, com uma prevalência excedendo 90% e a infecção ocorre precocemente (*tiene lugar tempranamente*) na infância.¹⁴⁻¹⁶ Ainda (*aún*) não está clara a associação do HHV7 com doenças humanas através de estudos que já foram convincentemente relatados. O tropismo de HHV7 está restrito (*restringido*) a linfócitos CD4+,^{17,18} e a proteína CD4 está envolvida no receptor da célula para este herpesvírus, resultando numa interação competitiva entre o vírus da imunodeficiência humana (HIV) e HHV7, *in vitro*.¹⁹

Tanto o HHV6 quanto o HHV7 são considerados agentes etiológicos de infecções e síndromes que ocorrem na infância, como a roséola e o exanthema subitum.²⁰⁻²³

O HHV1 infecta a pele e os neurônios da raiz dos gânglios dorsais onde fica (*queda*) latente por toda vida.²⁴ É responsável pelo herpes genital e orofacial, possuindo (*presenta*) duas variantes mais comuns cuja sorotipagem (*cuya serotipificación*) possui importante papel na epidemiologia e tratamento de reativações.²⁵ Também foi associado a vários tipos de câncer, incluindo carcinomas de células escamosas, havendo (*hay*) a evidência de que vírus possam determinar a modificação celular genética *in vitro* e em modelos experimentais *in vivo*.²⁶⁻²⁸

Em pacientes transplantados, o HHV6 e HHV7 estão associados com o desenvolvimento de rejeição (*rechazo*) de órgãos, supressão da medula e predisposição a doenças por CMV.²⁹⁻³⁷ HHV6, HHV7 e CMV compartilham um tropismo por células imunes^{23,38} e por indução de imunossupressão.³⁹⁻⁴¹ Estes dois vírus armazenam (*almacenan*) muitas propriedades do CMV com relação a suas habilidades em permanecer latentes ou em baixo (*bajo*) nível de replicação viral depois da infecção primária,^{36,37} sugerindo que fatores que controlam sua reativação ou aumentam sua replicação em indivíduos imunocomprometidos podem ser similares àqueles identificados previamente para CMV. Nossos dados (*nuestros datos*) em pacientes submetidos a transplante renal demonstraram que a incidência do vírus é maior (35.9%) em pacientes transplantados renais infectados pelo HHV6 do que nos indivíduos controles (11.25%; $p < 0.0001$).⁴²

Mecanismos envolvidos na oncogênese viral

Vírus são, normalmente, carcinógenos incompletos e o estudo de cânceres humanos virais mostra que eles possuem diferentes papéis (*funciones*) na transformação celular.⁴³ Há (*existe*) uma forte evidência de que infecções virais podem afetar o reparo DNA célula, supostamente permitindo o acúmulo de mutações em genes de crescimento. Processos e reações associados a uma resposta inflamatória induzida por vírus podem predispor (*predisponer*) ao câncer.⁴³

In vivo, mecanismos específicos evitam a finalização do ciclo de replicação viral e os vírus evoluíram (*evolucionaron*) na aquisição de uma série de mecanismos utilizados para despistar a vigilância imunológica quanto aos tumores por eles induzidos. Por exemplo, em alguns tumores, as proteínas virais, que correspondem a um alvo (*blanco*) fácil para o sistema imune, não são expressas, possibilitando que outros mecanismos normais de homeostase e resposta à infecção promovam (*promuevan*) um crescimento tumoral,⁴⁴ além (*además*) de permitir uma replicação viral crônica.

O mecanismo envolvido na ação do HHV6 associada à malignidade pode estar relacionado ao fato de que em ambos hospedeiros imunocompetentes e imunossuprimidos o HHV6 produz uma proteína oncogênica chamada (*llamada*) open reading frame 1 (ORF-1), que se liga (*se adhiere*) a variante selvagem da proteína p53 inibindo a regulação do ciclo celular.^{19,26} Em estudos anteriormente realizados pelo nosso laboratório verificamos que a incidência de HHV6 em carcinoma basocelular (CBC) foi de 15% dos pacientes com câncer estudados, representando um aumento de risco para o desenvolvimento de CBC em mais de 3 vezes. A presença da infecção por HHV1 aumentou a suscetibilidade para CBC em mais de 8 vezes e para carcinoma espinocelulares (CEC) em mais de 6 vezes.⁴⁵ Também demonstramos a presença de HHV6 e HHV1 em tecidos (*tejidos*) normais autólogos de pacientes com lesões de pele e em controles normais de pele, sugerindo que esta possa ser (*puede ser*) um reservatório para infecção viral persistente em adultos.⁴⁵

O gene TP53

Talvez o mais importante gene supressor de tumor humano, o gene *TP53*, tem (*tiene*) um papel fundamental na regulação do crescimento celular e na prevenção da carcinogênese. *TP53* está envolvido no desenvolvimento e progressão de vários tipos de tumores.⁴⁶ Além disso, anomalias de *TP53* podem ter um papel importante nos fatores de risco ambientais para câncer.⁴⁷

Mutações do gene *TP53* também têm sido associadas com linfomas gástricos associados ao vírus EBV⁴⁷ e com tumores testiculares associados ao parvovírus B19,⁴⁸ entre outras malignidades relacionadas a vírus.

Em 2006, nosso grupo mostrou que polimorfismos no gene *TP53* podiam influenciar a suscetibilidade a infecção por herpesvírus em pacientes transplantados renais. Uma alta frequência (60.7%) de pacientes infectados por este vírus foi encontrada naqueles (*en aquellos*) indivíduos que possuíam variantes polimórficas do códon 72 do gene *TP53* em seu genótipo.⁴² Ora, estas variantes diminuem a capacidade apoptótica da proteína p53.⁴⁹ Assim, sugerimos que as células infectadas pelos herpesvírus não seriam destruídas pela ação (*por la acción*) da apoptose em portadores da variante do códon 72 do gene *TP53*.⁴² Estas células ficariam (*quedarían*) quiescentes e, quando estimuladas por uma condição de depressão de imunidade

ou por qualquer outro fator, permitiriam a replicação viral.⁵⁰

As enzimas do sistema GST

A maior parte dos carcinógenos químicos precisa ser biotransformada no organismo para compostos não tóxicos, os quais podem então (*entonces*) ser excretados pela urina, fezes (*heces*) ou perspiração (*transpiración*).⁵¹ Um indivíduo com capacidade reduzida de detoxificar carcinógenos pode ter um risco maior para o desenvolvimento do câncer do que um indivíduo que detoxifica eficientemente os carcinógenos a que estamos todos, invariavelmente, expostos. A base bioquímica para essas variações de susceptibilidade a agentes agressivos está relacionada à distribuição polimórfica de enzimas específicas envolvidas na bioativação/detoxificação, como as enzimas codificadas pelo sistema da glutathione S-transferase (GST).⁵¹

Atualmente são conhecidas oito (*ocho*) classes distintas de enzimas GST: *alpha*, *kappa*, *mu*, *omega*, *pi*, *sigma*, *theta* e *zeta*. Os genes que codificam estas enzimas estão envolvidos no metabolismo de xenobióticos, são conhecidos pelo seu polimorfismo na população geral e tendem a variar com a etnia.⁵²

Em trabalho recentemente publicado sobre este sistema de enzimas GSTs em CBC de pele, mostramos que o genótipo combinado GSTM1-GSTT1+ estava associado a uma maior predisposição ao desenvolvimento deste tipo de câncer. Observamos que também houve uma associação entre os genótipos GSTM1 e GSTT1 e o risco para CBC.⁵³

Doenças auto-ímmunes da tiróide: a doença de Graves

A doença de Graves (DG) é uma doença auto-ímmune específica da glândula tiróide, caracterizada pela produção de anticorpos que se ligam ao receptor de TSH (do inglês: *thyroid stimulating hormone*, hormônio hipofisário que estimula a produção de hormônios tiroídianos pela glândula tiróide), levando (*conlleva*) a um quadro de hipertireoidismo, estimulando a glândula a produzir hormônios tiroídianos e ocasionando o seu crescimento. Esta doença de base imunológica pode ser desencadeada por fatores ambientais associados a uma predisposição hereditária.^{54,55}

Interessantemente, os herpesvírus HHV6 e EBV foram encontrados em diferentes órgãos e glândulas humanas, incluindo a glândula salivar, tiróide, estômago, intestino, fígado e pâncreas.⁵⁶

Como existem dados de literatura associando algumas doenças auto-ímmunes aos herpesvírus, como o HHV6 e HHV7, nosso grupo decidiu investigar^{57,58} a influência do polimorfismo do códon 72, do gene *TP53*, na susceptibilidade a infecção de HHV6 em portadores de DG. Para tanto estudamos 127 pacientes portadores de DG confirmados por diagnósticos clínicos e pela realização de testes de dosagem de anticorpos, como o anticorpo anti-receptor de TSH (TRAb), dosagem de TSH e tiroxina (T4) livre, quadro clínico e de imagem. Comparamos estes pacientes com 150 indivíduos controle pareados (*apareados*) para sexo, idade e condições de exposição ambiental. Observamos grande incidência de pacientes portadores da DG positivas para o HHV6 (21.25%) em relação aos controles (11.33%; $p = 0.0315$). Quando analisamos o polimorfismo do códon 72 de *TP53* observamos uma maior frequência do genótipo normal em pacientes com DG (46.45%) do que nos controles (36%; $p = 0.0866$). Observamos que a infecção pelo HHV6 aumentou a susceptibilidade para o desenvolvimento da DG, de forma que indivíduos infectados pelo vírus têm um risco 2 vezes maior de desenvolver a DG do que aqueles não-infectados (odds ratio = 2.112; 95% confidence interval: 1.092-4.087). O genótipo homocigoto mutado prolina/prolina aumentou o risco para o desenvolvimento de DG em mais de 28 vezes (OR = 28.395; 95% CI: 1.658-486.36).

Aplicações práticas dos achados (*hallazgos*) de correlação entre vírus e doença neoplásica e doença auto-ímmune no ser humano

Nossos dados mostram que a infecção por alguns herpesvírus aumenta consideravelmente o risco para o câncer de pele e para o desenvolvimento da DG, talvez pela reativação de uma infecção viral latente. Em células epiteliais isto pode contribuir para uma instabilidade genômica, levando essas células ao acúmulo de processos mutagênicos para determinados tipos de câncer de pele. Assim, a identificação da presença destes vírus e a genotipagem do polimorfismo do códon 72 de *TP53* poderiam ser úteis (*útiles*) para selecionar indivíduos com um maior risco em determinados condições. Por exemplo, para desenvolvimento de neoplasias de pele pós-transplante ou par desencadeamento da DG. A identificação de indivíduos com maior risco poderá ser útil quando pudermos propor (*podamos proponer*) tratamentos preventivos, o que já é possível no caso do câncer de pele. Assim, pacientes em imunodepressão que também tenham infecção por herpesvírus devem ser particularmente mais cuidadosos em relação à exposição solar.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2009
www.siicsalud.com

Los autores manifiestan que no existen conflictos de intereses ni vínculos financieros reales o potenciales ni patrocinio alguno en relación con este trabajo que puedan motivar parcialidad o conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Vineis P. Cancer as an evolutionary process at the cell level: an epidemiological perspective. *Carcinogenesis* 24:1-6, 2003.
2. Vousden KH, Farrell PJ. Viruses and human cancer. *Br Med Bull* 50:560-81, 1994.
3. Zur Hausen H. Human genital cancer: synergism

between two virus infections or synergism between a virus infection and initiating events? *Lancet* 18:1370-2, 1982.

4. Schmauz R, Okong P, De Villiers EM, et col. Multiple infections in cases of cervical cancer from a high-incidence area in tropical Africa. *Int J Cancer* 15:805-9, 1989.
5. Kjaer SK, De Villiers EM, Caglayan H, et col. Human

papillomavirus, herpes simplex virus and other potential risk factors for cervical cancer in a high-risk area (Greenland) and a low-risk area (Denmark)—a second look. *Br J Cancer* 67:830-7, 1993.

6. Frenkel N, Schirmer EC, Wyatt LS et col. Isolation of a new herpesvirus from human CD4+ T cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 87:7797, 1990.

Impacto de la hiperinsulinemia sobre la función del ventrículo izquierdo en sujetos hipertensos

Differential impact of hyperinsulinemia on left ventricular function in hypertensive subjects



Ernesto Germán Cardona Muñoz, Columnista Experto de SIIC, Cardiólogo y Profesor Investigador Titular, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Guadalajara, México

Sara Pascoe González, Médico Cirujano y Partero, Especialidad en Investigación Clínica, Doctorado de Farmacología, Universidad de Guadalajara, Guadalajara, México

Sylvia Totzuka Sutto, Doctorado en Genética, Universidad de Guadalajara, Guadalajara, México

Leonel García Benavides, Médico Cirujano y Partero, Especialista en Cirugía General, Doctorado de Farmacología, Universidad de Guadalajara, Guadalajara, México

David Cardona Muller, Médico Cirujano y Partero, Alumno del Doctorado de Farmacología, Universidad de Guadalajara, Guadalajara, México

Alejandra G. Miranda Díaz, Médico Cirujano y Partero, Especialista en Cirugía General, Maestría en Ciencias Médicas, Doctorado de Farmacología, Universidad de Guadalajara, Guadalajara, México

Abstract

Introduction: *Hyperinsulinemia associated with systemic hypertension activates pro-inflammatory processes and deteriorates ventricular function.* **Objective:** *To determine the effect of hyperinsulinemia on left ventricular mass and function in non-diabetic men and women with systemic hypertension.* **Methods:** *52 patients aged 30-65, with a normal glucose tolerance test, were divided into groups according to their glucose/insulin ratio (rGI): Group 1, hyperinsulinemic (rGI < 1.6); Group 2, normoinsulinemic (rGI > 1.6). A complete medical history, lab tests, ECG and a cardiac echo-Doppler were performed.* **Results:** *There were no significant differences between groups concerning: age, glucose levels or blood pressure, but significant differences were found in insulin levels (32.5 vs. 8.78 mU/ml), ventricular mass (131.6 vs. 92.7 g/m²), left ventricular ejection fraction (LVEF) (73.5% vs. 69.3%), body mass index (31.2 vs. 29), mitral E/A ratio (0.92 vs. 1.35), left ventricular (LV) isovolumetric relaxation time (126.3 vs. 61 ms) and ventricular hemipressure (T_{1/2}; 206 vs. 244.4 ms). Hyperinsulinemic women had greater insulin levels than men at 60' (12.5 vs. 6.7 times), rGI of (0.54 vs. 0.99), LV mass (61.4% vs. 30.7%) and LV diastolic dysfunction, E/A (0.87 vs. 0.93) and T_{1/2} (191.7 vs. 220.3 ms). Conclusions:* *Hyperinsulinemia increases left ventricular mass and impairs its diastolic function in non-diabetic hypertensive men and women, and to a greater extent in women.*

Key words: hyperinsulinemia, diastolic dysfunction, systemic arterial hypertension



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

Resumen

Introducción: La hiperinsulinemia asociada a hipertensión arterial activa el proceso inflamatorio/reparador y deteriora la función ventricular. **Objetivo:** Determinar los efectos de la hiperinsulinemia sobre la masa la ventricular y función diastólica del ventrículo izquierdo (VI) en hombres y mujeres no diabéticos con hipertensión. **Método:** 52 pacientes con curva de tolerancia a la glucosa normal fueron estratificados según la relación glucosa/insulina (rGI): Grupo 1, hiperinsulinémico (rGI < 1.6); Grupo 2, normoinsulinémico (rGI > 1.6). Se realizó historia clínica, análisis de laboratorio, ECG y ecografía Doppler cardíaca. **Resultados:** En condición basal no hubo diferencias entre los grupos en cuanto a edad, valores de glucemia y presión arterial, pero sí en los de insulina (32.5 vs. 8.78 mU/ml), masa ventricular (131.6 vs. 92.7 g/m²), fracción de eyección del VI (73.5 vs. 69.3%), índice de masa corporal (31.2 vs. 29 kg/m²), relación E/A mitral (0.92 vs. 1.35), tiempo de relajación isovolumétrica del VI (126.3 vs. 61 ms) y tiempo de hemipresión transmitral (T_{1/2}; 206 vs. 244.4 ms). En las mujeres hiperinsulinémicas se incrementaron más los niveles de insulina a 60' que en los hombres (12.5 vs. 6.7 veces), rGI de 0.54 vs. 0.99, masa ventricular (61.4 vs. 30.7%), disfunción diastólica del VI (E/A 0.87 vs. 0.93 y T_{1/2}; 191.7 vs. 220.3 ms). **Conclusión:** La hiperinsulinemia incrementa la masa ventricular y deteriora la función diastólica del VI en pacientes hipertensos no diabéticos, con mayor gravedad en las mujeres.

Palabras clave: hiperinsulinemia, disfunción diastólica, hipertensión arterial sistémica

Introducción

La hipertensión arterial (HTA) es un problema de salud pública en México y el mundo y es el factor de riesgo más prevalente, ya que afecta al 30.6% de la población adulta en México. La HTA es el factor de riesgo independiente con mayor peso para la enfermedad cardiovascular y su capacidad para producir daño es mayor cuanto más temprana y grave sea su aparición.¹ Produce eventos cardiovasculares en 26% de los hombres y 28% de las mujeres.²

Los mecanismos fisiopatológicos de la HTA son múltiples y se relacionan con la obesidad, alteraciones en la respuesta tisular a la insulina, sensibilidad aumentada al sodio, activación del sistema nervioso simpático, sistema renina-angiotensina y endotelina,³ que generan hipertrofia y remodelado cardíaco y vascular.⁴

En la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT) 2006 de México,⁵ la prevalencia de HTA fue de 30.6% en la población mayor de 20 años, aumentando a más de 50% después de los 60 años. La HTA se asocia frecuentemente con diabetes mellitus (DBT) y su prevalencia en quien padece HTA es más del doble que en la población general.

La DBT le confiere a quien la padece mayor riesgo de padecer eventos cardiovasculares, especialmente en presencia de otras comorbilidades como obesidad e HTA. La asociación de HTA y DBT incrementa en forma significati-

Recepción: 24/11/2008 Aprobación: 17/3/2009

Primera edición, www.siic.salud.com: 27/6/2009

Enviar correspondencia a: Ernesto Germán Cardona Muñoz, Centro Universitario de Ciencias de la Salud, 44320, Guadalajara, México

Agradecimiento: Al M en C Rogelio Troyo Sanromán, del Centro Universitario de Ciencias de la Salud, de la Universidad de Guadalajara, por el análisis estadístico

va el riesgo de padecer disfunción ventricular izquierda, tanto diastólica como sistólica.⁶

La resistencia a la insulina (RI) es una condición nosológica en la que los tejidos responden menos a la insulina,⁷ al requerir mayor liberación de insulina por parte del páncreas ante una misma concentración de glu-

cosa. Para establecer el diagnóstico es necesario medir la concentración sérica de insulina y relacionarla con la concentración de glucosa en un momento determinado, evaluando así la respuesta de la insulina inducida por una carga conocida de glucosa, ya que en su fase inicial, las concentraciones séricas de glucosa durante la prueba de tolerancia a la glucosa son normales,⁸ pero los niveles de insulina se elevan en forma exagerada, produciendo hiperinsulinemia y sus consecuencias, como disfunción endotelial, inflamación y aterosclerosis.⁹ La prevalencia de RI se ha incrementado progresivamente¹⁰ debido al aumento de HTA, obesidad y el sedentarismo propiciados por un modelo de desarrollo y estilo de vida poco saludables.¹¹

El objetivo del presente trabajo es determinar si existen diferencias en la magnitud de los efectos de la hiperinsulinemia sobre la masa ventricular y la función diastólica del ventrículo izquierdo entre hombres y mujeres con HTA leve o moderada sin DBT.

Pacientes y métodos

Se estudiaron 52 pacientes del Hospital General Regional No. 45 del Instituto Mexicano del Seguro Social, en Guadalajara, México. Veintidós hombres y 30 mujeres con HTA leve o moderada, con edades de 30 a 65 años, no diabéticos, con curva de tolerancia a la glucosa nor-

Tabla 1. Variables epidemiológicas clínicas y de laboratorio analizadas en la población total.

| Variable | Total | Normoinsulinémicos | Hiperinsulinémicos | p Normo vs. Hiper |
|-------------------------------------|--------|--------------------|--------------------|----------------------|
| Edad (años) | 48 | 48.8 | 47.5 | NS |
| IMC | 30 | 29 | 31.2*& | 0.001*& |
| Glucosa basal (mg/dl) | 96.6 | 96.4 | 96.7 | NS |
| Glucosa 60' (mg/dl) | 180.5 | 169.5 | 191.3 | NS |
| Glucosa 120' (mg/dl) | 88.3 | 87 | 89.5 | NS |
| Insulina en ayunas (mU/ml) | 20.7 | 8.78 | 32.5*& | 0.001*& |
| Insulina 60' (mU/ml) | 186.4 | 54.9 | 318*& | 0.001*& |
| Insulina 120' (mU/ml) | 65.9 | 21 | 110.9*& | 0.001*& |
| Relación Glucosa /insulina rG/l 60' | 2.7 | 1.9 | 0.8*& | 0.001*& |
| TA sistólica (mm Hg) | 151 | 148.5 | 153.8 | NS |
| TA diastólica (mm Hg) | 95.2 | 93 | 97.6 | NS |
| TRIVI (ms) | 124.15 | 61 | 126.3 | NS |
| T _{1/2} (ms) | 225.2 | 244.4 | 206*& | 0.001*, 0.007& |
| Relación E/A mitral | 1.13 | 1.35 | 0.92*& | 0.001*, 0.007& |
| MVENT (g/m ²) | 112.2 | 92.7 | 131.6*& | 0.001*& |
| FE (%) | 71.4 | 69.3 | 73.5*& | 0.001*, 0.047& |

*ANOVA; & *post hoc* de Bonferroni.

mal, sin tratamiento antihipertensivo durante los 6 meses previos, niveles de creatinina sérica < 1.5 mg/% e índice de masa corporal (IMC) < 35 kg/m².

Los pacientes se estratificaron en dos grupos conforme al valor de la relación glucosa/insulina a los 60' poscarga oral de 75 g de glucosa (rG/l). El grupo 1 lo integraron 10 hombres y 15 mujeres hiperinsulinémicos con rG/l \leq 1.6, y grupo 2, 12 hombres y 15 mujeres normoinsulinémicos con rG/l > 1.6. La valoración clínica incluyó medición de la tensión arterial con esfigmomanómetro de mercurio (Tycos), tres veces con intervalos de 5 minutos en cada cita, de acuerdo con los criterios de la Organización Mundial de la Salud (OMS).¹² Se midieron los niveles séricos de glucosa e insulina, y se realizó electrocardiograma y ecografía Doppler cardíaca.

Medición de glucosa

Se obtuvieron 5 ml de sangre en tubo seco, en as, 60 y 120 minutos después de la carga oral de 75 g de glucosa. Se separó el suero y se procesó con el método automatizado Sincrón-7.

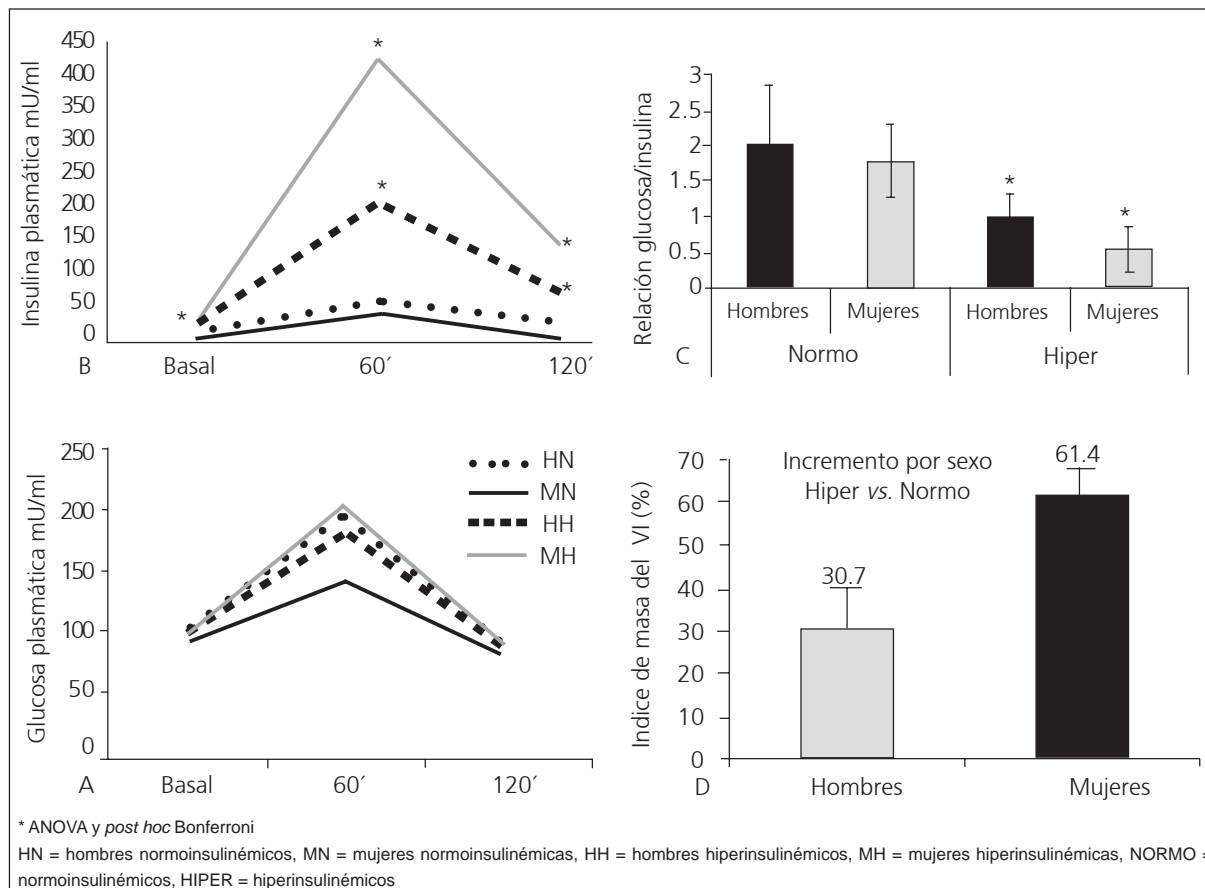
Medición de insulina

Se realizó mediante radioinmunoanálisis a los mismos tiempos que la medición de glucosa. Se tomaron 15 ml de sangre total, se centrifugaron a 2 500 revoluciones por

Tabla 2. Análisis del impacto de la hiperinsulinemia sobre las variables clínicas, laboratoriales y ecocardiográficas.

| Variables | Normoinsulinémicos | Hiperinsulinémicos | Normoinsulinémicas | Hiperinsulinémicas |
|-------------------------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| Edad (años) | 47 | 45.5 | 50.5 | 49.6 |
| IMC | 27.5 | 31.2* | 29.7 | 31.3* |
| Glucosa basal (mg/dl) | 100.6 | 97.7 | 92.3 | 95.8 |
| Glucosa 60' (mg/dl) | 196.2 | 181.6 | 143.3 | 201.08 |
| Glucosa 120' (mg/dl) | 93 | 88.5 | 81.25 | 90.6 |
| Insulina en ayunas (mU/ml) | 9.7 | 31.5* | 7.87 | 33.6* |
| Insulina 60' (mU/ml) | 65.2 | 212.3* | 44.6 | 423.8* |
| Insulina 120' (mU/ml) | 32.4 | 78.2* | 9.4 | 143.7* |
| Relación Glucosa /insulina rG/l 60' | 2 | 0.99* | 1.77 | 0.54* |
| TA sistólica (mm Hg) | 152 | 154 | 145 | 153.6 |
| TA diastólica (mm Hg) | 90.5 | 96.1 | 95.3 | 99.1 |
| TRIVI (ms) | 121.2 | 137.5 | 122.8 | 115.1 |
| T _{1/2} (ms) | 272.7 | 220.3 | 216.1 | 191.7* |
| Relación E/A mitral | 1.4 | .96* | 1.3 | 0.87* |
| MVENT (g/m ²) | 118.3 | 154.7* | 67.2 | 108.5* |
| FE (%) | 69.2 | 71.2 | 69.4 | 75.9* |

*ANOVA, y *post hoc* de Bonferroni



* ANOVA y *post hoc* Bonferroni
 HN = hombres normoinsulinémicos, MN = mujeres normoinsulinémicas, HH = hombres hiperinsulinémicos, MH = mujeres hiperinsulinémicas, NORMO = normoinsulinémicos, HIPER = hiperinsulinémicos

minuto durante 5 minutos, se separó el suero y se almacenó a -80°C . Cuando se procesaron las muestras se tomaron 200 ml de suero problema y otros 200 ml se colocaron en tubo control, se adicionó a cada tubo 1 ml de insulina radiactiva con yodo¹²⁵ (Signet Laboratories Inc. EE.UU.®). Cada muestra se mezcló e incubó a temperatura ambiente por 18-24 h y se analizó en contador d (Genesis).

Función ventricular izquierda

Se utilizó un equipo Hewlett Packard 5500 (EE.UU.) con transductor de 2 MHz. Se evaluó la función diastólica del ventrículo izquierdo (VI) con apego a los criterios de la Sociedad Americana de Ecocardiografía considerando la relación de velocidades de la onda E/onda A (onda E/A) del flujo transmitral con Doppler pulsado, el tiempo de hemipresión ($T_{1/2}$) del flujo mitral y el tiempo de relajación isovolumétrica del ventrículo izquierdo (TRIVI), expresados en milisegundos (ms); la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FE), expresada en porcentaje, y el índice de masa ventricular izquierda (MVENT), en gramos de masa ventricular izquierda por m^2 de superficie corporal (g/m^2).

Análisis estadístico

Se obtuvieron medidas de tendencia central y de dispersión. Se realizaron pruebas de ANOVA y *post hoc* de Bonferroni. Se utilizó el programa SPSS para Windows (versión 10, Chicago, IL). Se aceptó como significativa toda diferencia con un valor de $p \leq 0.05$. El intervalo de confianza fue de 95%.

Consideraciones éticas

El estudio se apejó a la declaración de Helsinki actualizada en el año 2000 y a las leyes locales y nacionales. Se asignaron números clave de identificación para garantizar la confidencialidad de los pacientes. El protocolo y la forma de consentimiento informado fueron revisados y aprobados por el Comité de Ética e Investigación del Hospital General Regional No. 45 del Instituto Mexicano del Seguro Social y del Centro Universitario de Ciencias de la Salud de la Universidad de Guadalajara.

Resultados

La Tabla 1 concentra las variables epidemiológicas clínicas y de laboratorio de la población total y las contrasta con los grupos estratificados como hiperinsulinémicos y normoinsulinémicos. Se observan diferencias estadísticamente significativas en los valores de insulina sérica, tanto en ayunas como a los diferentes tiempos luego de la administración oral de glucosa, al igual que en los valores del $T_{1/2}$ y la relación de la velocidad de la onda E/A del flujo transmitral evaluados con Doppler pulsado, así como del índice de MVENT, la FE y el IMC.

La Tabla 2 concentra los datos estratificados por sexo para facilitar el análisis del impacto de la hiperinsulinemia sobre las variables clínicas, de laboratorio y ecocardiográficas consideradas. Es destacable que a pesar de que no hubo diferencias significativas en los valores basales de insulina entre hombres y mujeres con normoinsulinemia o con hiperinsulinemia, a los 60 minutos las mujeres

estratificadas como hiperinsulinémicas tuvieron mayor liberación de insulina que los hombres hiperinsulinémicos (12.6 vs. 6.7 veces), sin que dicho fenómeno se presentara en los grupos de hombres y mujeres normoinsulinémicos.

De igual forma, las mujeres con hiperinsulinemia tuvieron mayor incremento de MVENT (61.4%) que los hombres (30.7%), lo que se correlacionó con mayor deterioro de la función diastólica del VI entre ellas. La misma tendencia existe en la FE del grupo de mujeres hiperinsulinémicas, al ser mayor del 9.4% respecto de las mujeres normoinsulinémicas ($p < 0.001$ ANOVA y post hoc de Bonferroni), mientras que en los hombres hiperinsulinémicos sólo es $> 2.8\%$ respecto de los normoinsulinémicos, sin diferencias significativas (Figura 1).

Discusión

No existe consenso acerca de los valores de corte de la concentración sérica de insulina para establecer el diagnóstico de hiperinsulinemia, ni tampoco se puede afirmar que el nivel sérico de insulina en ayunas tenga la misma sensibilidad diagnóstica que los valores de insulina obtenidos después del estímulo oral con la carga de glucosa. Trabajos previos de nuestro grupo demuestran que la $rG/I > 1.6$ a los 60 minutos luego de la carga de glucosa en pacientes no diabéticos con HTA se asocia con mayor grado de hipertrofia ventricular izquierda que en aquellos con $rG/I \leq 1.6$,¹³ y que el análisis aislado de la concentración de insulina en ayunas impide detectar oportunamente a quienes se comportan como normoinsulinémicos en ayunas, pero que ante el estímulo de la carga oral de glucosa reaccionan como hiperinsulinémicos. Este grupo presenta mayores alteraciones estructurales y funcionales del VI que los primeros, pero menos que quienes son hiperinsulinémicos en ayunas.¹⁴

Sobre la base de los trabajos descritos, hemos considerado la rG/I a los 60 minutos como el mejor parámetro para la estratificación de los grupos en normoinsulinémico o hiperinsulinémico.

El punto relevante de este trabajo es haber demostrado que no sólo la magnitud de la hiperinsulinemia es diferente en ambos sexos, sino que también existe una consecuencia deletérea de diferente magnitud al compararlos. Aunque otros investigadores han comunicado que las mujeres mexicanas son más hiperinsulinémicas durante el

período menstrual, al considerar la glucemia en ayunas.¹⁵ El presente estudio no demuestra diferencias significativas en los valores de insulina en ayunas al comparar hombres y mujeres dentro de los estratos equivalentes (normo o hiper). A pesar de ello, sí existen diferencias muy significativas no sólo en la concentración de insulina luego de la carga de glucosa, sino también en las características estructurales y funcionales del miocardio, al correlacionar el incremento de los niveles de insulina sérica a los 60 minutos luego de la carga de glucosa con la magnitud de la hipertrofia ventricular, que en las mujeres hiperinsulinémicas es 1.99 veces mayor que el obtenido en los hombres hiperinsulinémicos y el porcentaje de incremento en el índice de la MVENT izquierda en las mujeres hiperinsulinémicas comparadas con las no hiperinsulinémicas es el doble del obtenido en el grupo de hombres hiperinsulinémicos vs. normoinsulinémicos (30.7% vs. 61.4%); existe también mayor deterioro de la función diastólica del VI en el grupo con niveles más altos de insulina, aunque no se obtuvo significación estadística. Esto puede deberse al tamaño de la muestra o al hecho de haber incluido pacientes con HTA leve a moderada, cuya magnitud del daño estructural y funcional aún es incipiente.

Existen numerosos mecanismos mediante los cuales la insulina estimula la expresión de protooncogenes y con ello la aparición de hipertrofia ventricular, principalmente por alteraciones en el metabolismo del colágeno, que favorece la fibrosis miocárdica, y posiblemente por este mecanismo se pueda explicar la relación observada entre la hiperinsulinemia, el aumento de la MVENT y el deterioro de la función diastólica con incremento de la FEVI, por el efecto también descrito de la insulina de potenciar la actividad simpática.

Aunque el diseño de presente trabajo no permite establecer relación de causalidad, sí sustenta la hipótesis de asociación entre hiperinsulinemia y afección estructural y funcional del corazón, no dependiente del valor de la presión arterial.

Se requieren otros estudios que permitan demostrar si existe relación de causalidad entre la hiperinsulinemia y las alteraciones morfológicas y funcionales observadas, pero se sientan las bases para evitar hacer dichos estudios sin considerar las diferencias de sexo, ya que el análisis conjunto de ambos puede originar conclusiones erróneas.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2009
www.siic.salud.com

Los autores manifiestan que no existen conflictos de intereses ni vínculos financieros reales o potenciales ni patrocinio alguno en relación con este trabajo que puedan motivar parcialidad o conflicto de intereses.

Bibliografía

- Julius S, Jamerson K, Mejia A, Krause L, Schork N, Jones K. The association of borderline hypertension with target organ changes and higher coronary risk. *JAMA* 264:354-8, 1990.
- De Simone G, Devereux RB, Chinali M y cols. Risk factors for arterial hypertension in adults with Initial optimal blood pressure: the strong heart study. *Hypertension* 47(2):162-167, 2006.
- Scott CL. Diagnosis, prevention and intervention for the metabolic syndrome. *Am J Cardiol* 92:35-42, 2003.
- Olsen MH, Fossum E, Hjerkin E y cols. Relative influence of insulin resistance versus blood pressure on vascular changes in longstanding hypertension. ICARUS, a LIFE sub study. *Insulin*

- Carotids US Scandinavia. *J Hypertension* 18(1):75-81, 2000.
- Olaiz-Fernández G, Rivera-Dommarco J, Shamah-Levy T y cols. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2006. Cuernavaca, México: Instituto Nacional de Salud Pública 2006.
- Lavine SJ. Left ventricular dysfunction in diabetes. *Heart Failure Reviews* 3(4):249-258, 1999.
- Wallace TM, Matthews DR. The assessment of insulin resistance in man. *Diabet Med* 19:527-34, 2002.
- Wittles RM, Tang WH, Jamali AH, Chu JW, Reaven GM, Fowler MB. Insulin resistance in idiopathic dilated cardiomyopathy a possible etiologic link. *J Am Coll Cardiol* 44(1):78-81, 2004.
- Bagry HS, Raghavendran S, Carli F, Warner DS.

- Warner MA. Metabolic syndrome and insulin resistance: perioperative considerations. *Anesthesiology* 108(3):506-523, 2008.
- Avramoglu RK, Basciano H, Adeli K: Lipid and lipoprotein dysregulation in insulin resistant states. *Clinica Chimica Acta* 368:1-19, 2006.
- Stewart KJ, Ouyang P, Bacher AC, Lima S, Shapiro EP. Exercise effects on cardiac size and left ventricular diastolic function: relationships to changes in fitness, fatness, blood pressure and insulin resistance. *Heart* 92(7):893-898, 2006.
- American Society of Hypertension: Recommendations for routine blood measurement by indirect cuff sphygmomanometry. *American Society of Hypertension. Am J Hypertens* 5:207-209, 1992.

Elevada prevalencia de infección por *Helicobacter pylori* en el linfoma gástrico de tipo MALT

Prevalence of *Helicobacter pylori* infection in gastric MALT lymphoma

Laura M. Asenjo, Columnista Experta de SIIC
Médico Adjunto de Aparato Digestivo, Hospital Universitario de la Princesa, Madrid, España

Javier P. Gisbert, Hospital Universitario de la Princesa de Madrid, Madrid, España

Abstract

Objective: To perform a systematic review of the studies that evaluate *Helicobacter pylori* prevalence in patients with MALT lymphoma, and to analyze the predictive factors of response. **Methods:** A bibliographic search in Pubmed has been done selecting the articles that studied *H. pylori* prevalence in patients with MALT lymphoma. **Results:** 38 studies involving 1 844 patients were identified. The average prevalence of *H. pylori* infection was 79%. In patients diagnosed with *H. pylori* infection by 2 or more methods the prevalence was 85%, whereas it was 77% when only one diagnosis method was performed ($p < 0.0001$). The *H. pylori* prevalence in patients diagnosed with histology was 75%, but 85% when serology was used ($p < 0.0001$). The *H. pylori* prevalence in high grade lymphomas was 60% and 79% in low grade lymphomas ($p < 0.0001$). *H. pylori* infection was detected in 74% of lymphomas confined to the submucosa, but only in 44% of those deeper than the submucosa ($p < 0.0001$). **Conclusions:** *H. pylori* prevalence in patients with MALT lymphoma seems to vary according to the number and the type of diagnosis methods used to detect the infection, the histological grade and the depth of the tumoral invasion. If the appropriate diagnosis methods are performed and if only low grade lymphomas are considered, *H. pylori* prevalence is high, nearly 90%, which reinforces the role of these bacteria in gastric MALT lymphoma.

Key words: lymphoma, MALT, *Helicobacter pylori*, mucosa-associated lymphoid tissue



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

Resumen

Objetivo: Realizar una revisión sistemática de los estudios que evalúan la prevalencia de *Helicobacter pylori* en los pacientes con linfoma MALT, así como analizar los factores de los que depende. **Métodos:** Se efectuó una búsqueda bibliográfica en Pubmed y se seleccionaron los artículos en los que se estudiaba la prevalencia de *H. pylori* en pacientes con linfoma MALT. **Resultados:** Se identificaron 38 estudios que incluían un total de 1 844 pacientes. La prevalencia media global de infección por *H. pylori* fue del 79%. En pacientes en los que se utilizaron dos o más métodos para el diagnóstico de *H. pylori* la prevalencia fue del 85%, frente al 77% cuando se empleó un método diagnóstico ($p < 0.0001$). La prevalencia de *H. pylori* en pacientes diagnosticados mediante histología fue del 75% frente al 85% cuando se utilizó serología ($p < 0.0001$). La prevalencia de *H. pylori* en los linfomas MALT de alto grado fue del 60%, frente al 79% en los de bajo grado ($p < 0.0001$). Se detectó la infección en el 74% de los linfomas MALT confinados a la submucosa, y sólo en el 44% de aquellos que sobrepasaban la submucosa ($p < 0.0001$). **Conclusiones:** La prevalencia de la infección por *H. pylori* en pacientes con linfoma MALT gástrico parece depender del número y tipo de técnicas diagnósticas utilizadas para detectar la infección, del grado histológico y de la profundidad de la invasión tumoral. Si se utilizan los métodos diagnósticos adecuados y si se consideran únicamente los linfomas de bajo grado la prevalencia de infección por *H. pylori* es muy elevada, cercana al 90%.

Palabras clave: linfoma, MALT, *Helicobacter pylori*, tejido linfoide asociado a mucosas

Introducción

El linfoma no Hodgkin gástrico primario es el linfoma extranodal más frecuente. La mayoría de estos linfomas son de tipo B y derivan del tejido linfoide asociado a mucosas (MALT).¹ El linfoma MALT representa entre el 4% y el 20% de los linfomas no Hodgkin y más del 50% de los linfomas gástricos primarios.^{2,3}

En condiciones basales el tejido gástrico no contiene MALT, pero puede adquirirlo como reacción a algún estímulo inflamatorio, como es la infección crónica por *Helicobacter pylori*.¹ La transformación a linfoma MALT se produce en un reducido porcentaje de pacientes, y la mayoría de las veces presenta un comportamiento no agresivo.

En el linfoma MALT se observa histológicamente un infiltrado linfocítico con invasión y destrucción parcial de las glándulas gástricas y las criptas por agregados de células tumorales que infiltran la lámina propia de forma difusa y crecen alrededor de los folículos reactivos. El linfoma MALT de bajo grado puede presentar células grandes dispersas, pero está compuesto predominantemente por células pequeñas. En el otro extremo se encuentran los linfomas gástricos que contienen solo células grandes o únicamente áreas circunscritas de linfoma de tipo MALT de células pequeñas, clasificándose como linfoma difuso de células grandes. Entre estos extremos se encuentran los linfomas de bajo grado en proceso de evolución hacia linfomas más agresivos, los cuales muestran una cantidad mayor de células grandes en transformación. El diagnóstico histológico se establece de acuerdo con la escala propuesta por Wotherspoon y col.,⁴ que utiliza técnicas de inmunohistoquímica y de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para identificar el carácter monoclonal de la población linfocitaria.

Recepción: 16/7/2008 - Aprobación: 20/1/2009

Primera edición, www.siiic.com: 26/2/2009

Enviar correspondencia a: Javier P. Gisbert, Hospital Universitario de la Princesa, 28669, Madrid, España
gisbert@meditex.es

La asociación entre linfoma MALT y *H. pylori* ha sido demostrada en varios estudios, donde se observa una relación temporal entre la infección y la aparición del linfoma, evidenciándose que la infección por *H. pylori* es un hecho previo al desarrollo de esta neoplasia, lo que descarta la posibilidad de una sobreinfección del tejido tumoral.¹ Tras la infección, existe una progresión desde una gastritis asociada a *H. pylori*, pasando por una hiperplasia linfoide, hasta un linfoma MALT. El dato más consistente que apoya el papel causal de la infección por *H. pylori* es la demostración de una regresión histológica del linfoma MALT de bajo grado tras la erradicación del microorganismo.^{5,6}

En la actualidad se desconoce la verdadera prevalencia de *H. pylori* en los linfomas MALT debido a que ésta oscila notablemente entre los diferentes estudios epidemiológicos realizados. En algunos estudios se demostró que la prevalencia de la infección depende del tipo histológico del linfoma, del método diagnóstico utilizado o del grado de invasión de la pared gástrica.

El conocimiento de la verdadera prevalencia de *H. pylori* en los pacientes con linfoma MALT tiene una gran relevancia, ya que la detección de la bacteria seguida de la administración del tratamiento adecuado se asocia con la consiguiente regresión tumoral en un elevado porcentaje de casos. Dicho de otro modo, aquellos pacientes clasificados incorrectamente como no infectados no podrán beneficiarse del tratamiento antibiótico, con los indudables perjuicios que ello conlleva.

Nuestro objetivo fue realizar una revisión sistemática de los estudios que evalúan la prevalencia de *H. pylori* en los pacientes con linfoma MALT, así como analizar los factores de los que depende dicha prevalencia.

Métodos

Se efectuó una búsqueda bibliográfica en Internet hasta marzo de 2005 empleando el motor de búsqueda Pubmed. Se utilizaron los siguientes descriptores o palabras clave (en todos los campos de búsqueda): *pylori AND ("MALT" OR "mucosa associated lymphoid tissue" OR "gastric lymphoma")*. Asimismo, se revisaron las referencias bibliográficas incluidas en las revisiones identificadas sobre la relación entre *H. pylori* y MALT, así como las referencias empleadas en los artículos seleccionados. Se incluyeron artículos publicados en cualquier idioma.

Se seleccionaron aquellos artículos en los que se estudiaba la prevalencia de *H. pylori* en pacientes con linfoma MALT, independientemente del grado histológico y del método diagnóstico utilizado.

Tabla 1. Prevalencia de la infección por *H. pylori* en pacientes con linfoma MALT.

| Autor | Area geográfica | Año | N | Prevalencia <i>H. pylori</i> (%) | Método diagnóstico |
|----------------------------------|------------------|------|-----|----------------------------------|-------------------------------|
| Nakamura y col. ⁵ | Asia | 2005 | 96 | 93 | H, S, C, TRU, C ¹³ |
| Lee y col. ⁷ | Asia | 2004 | 53 | 90 | H, TRU |
| Yeh y col. ⁸ | Asia | 2003 | 20 | 85 | H, C, TRU, C ¹³ |
| Lehours y col. ⁹ | Europa del Sur | 2003 | 56 | 71 | H, S, C |
| Ruskone y col. ¹⁰ | Europa del Sur | 2001 | 44 | 77 | H, S, C |
| Delchier y col. ¹¹ | Europa del Sur | 2001 | 53 | 85 | S |
| Hiyama y col. ¹² | Asia | 2001 | 53 | 92 | H |
| Cuttner y col. ¹³ | Norteamérica | 2001 | 12 | 67 | S |
| Ben rejeb y col. ¹⁴ | África | 2000 | 65 | 63 | H |
| Arista-nasr y col. ¹⁵ | Sudamérica | 2000 | 54 | 57 | H |
| Fischbach y col. ¹⁶ | Europa del Norte | 2000 | 35 | 100 | S |
| Konturek y col. ¹⁷ | Europa del Norte | 2000 | 20 | 90 | S, C ¹³ |
| Ohashi y col. ¹⁸ | Asia | 2000 | 23 | 61 | H, C, TRU |
| Steinbach y col. ¹⁹ | Europa del Norte | 1999 | 34 | 82 | H, S, TRU |
| Eck y col. ²⁰ | Europa del Norte | 1999 | 60 | 98 | H, S |
| Yi y col. ²¹ | Asia | 1997 | 39 | 87 | H |
| Dogusoy y col. ² | Asia | 1999 | 32 | 72 | H |
| Bouzourene y col. ²² | Europa del Norte | 1999 | 31 | 58 | H |
| Chang y col. ²³ | Asia | 1999 | 53 | 75 | H |
| Vallina y col. ²⁴ | Europa del Sur | 1999 | 16 | 69 | H |
| Jonkers y col. ³ | Europa del Norte | 1997 | 52 | 69 | H |
| Oberhuber y col. ²⁵ | Europa del Norte | 1997 | 89 | 84 | H |
| Pavlick y col. ²⁶ | Norteamérica | 1997 | 16 | 69 | H |
| Eck y col. ²⁷ | Europa del Norte | 1997 | 68 | 99 | S |
| Xu y col. ²⁸ | Asia | 1997 | 53 | 55 | H |
| Gisbertz y col. ²⁹ | Europa del Norte | 1997 | 52 | 62 | H |
| Nakamura y col. ³⁰ | Asia | 1997 | 198 | 63 | H |
| Chiang y col. ³¹ | Asia | 1996 | 19 | 92 | H, S |
| Herrera y col. ³² | Sudamérica | 1996 | 27 | 85 | H |
| Cammarota y col. ³³ | Europa del Sur | 1995 | 39 | 87 | H, C, TRU |
| Miettinen y col. ³⁴ | Europa del Norte | 1995 | 22 | 59 | H |
| Karat y col. ³⁵ | Europa del Norte | 1995 | 12 | 50 | H, S, TRU |
| Calvert y col. ³⁶ | Europa del Norte | 1995 | 12 | 42 | H |
| Muller y col. ³⁷ | Europa del Norte | 1995 | 45 | 80 | H |
| Parsonnet y col. ³⁸ | Norteamérica | 1994 | 33 | 85 | S |
| Eidt y col. ³⁹ | Europa del Norte | 1994 | 121 | 100 | H |
| Fagioli y col. ⁴⁰ | Europa del Sur | 1994 | 27 | 74 | H |
| Wotherspoon y col. ⁴¹ | Europa del Norte | 1991 | 110 | 92 | H |

N: número de pacientes; H: histología; S: serología; C: cultivo; TRU: test rápido de la ureasa; C¹³: test del aliento con ¹³C-urea.

Cuando se emplearon varios métodos diagnósticos se consideró infección por *H. pylori* cuando era positivo al menos uno de los métodos utilizados.

En un cuestionario diseñado a tal efecto se recogieron las siguientes variables: autor del artículo; año de publicación; número de pacientes incluidos; número y porcentaje de pacientes con linfoma MALT según el grado histológico (alto grado, bajo grado, mixto); número y porcentaje de pacientes según el grado de invasión de la pared gástrica (limitado a submucosa, sobrepasa submucosa); métodos diagnósticos utilizados para determinar la infección por *H. pylori*; prevalencia de *H. pylori*; prevalencia de *H. pylori* según el grado histológico (alto, bajo, mixto); prevalencia de *H. pylori* según el método diagnóstico empleado; prevalencia de *H. pylori* según el área geográfica donde se había efectuado el estudio.

Se calculó la media (ponderada) de las diferentes variables categóricas y su intervalo de confianza del 95% (IC 95%) y se comparó la prevalencia de *H. pylori* en función de las siguientes variables: pacientes con diagnóstico de infección mediante una sola prueba diagnóstica vs. más de una prueba diagnóstica; pacientes diagnosticados mediante serología vs. histología; grado histológico (alto vs. bajo vs. mixto); invasión de la pared gástrica (limitado a submucosa vs. sobrepasa submucosa).

Tabla 2. Prevalencia de la infección por *H. pylori* (%) según el método diagnóstico utilizado

| Autor | 1 test diagnóstico | >1 test diagnóstico | Serología | Histología |
|----------------------------------|--------------------|---------------------|-----------|------------|
| Nakamura y col. ⁵ | | 93 | | |
| Lee y col. ⁷ | | 90 | | 88 |
| Yeh y col. ⁹ | | 85 | | |
| Ruskone y col. ¹⁰ | | 77 | 70 | 73 |
| Steinbach y col. ¹⁹ | | 82 | 77 | 71 |
| Delchier y col. ¹¹ | 85 | | 85 | |
| Hiyama y col. ¹² | 92 | | | 92 |
| Cuttner y col. ¹³ | 67 | | 67 | |
| Ben rejeb y col. ¹⁴ | 63 | | | 63 |
| Arista-nasr y col. ¹⁵ | 57 | | | 57 |
| Fischbach y col. ¹⁶ | 100 | | 100 | |
| Konturek y col. ¹⁷ | | 90 | 90 | |
| Ohashi y col. ¹⁸ | | 61 | | 61 |
| Eck y col. ²⁰ | | 98 | 98 | 78 |
| Yi y col. ²¹ | 87 | | | 87 |
| Dogusoy y col. ² | 72 | | | 72 |
| Bouzourene y col. ²² | 58 | | | 58 |
| Jonkers y col. ³ | 69 | | | 69 |
| Oberhuber y col. ²⁵ | 84 | | | 82 |
| Pavlick y col. ²⁶ | 69 | | | 69 |
| Eck y col. ²⁷ | 99 | | 99 | |
| Xu y col. ²⁸ | 55 | | | 55 |
| Gisbertz y col. ²⁹ | 62 | | | 62 |
| Nakamura y col. ³⁰ | 63 | | | 63 |
| Chiang y col. ³¹ | | 92 | 92 | 79 |
| Herrera y col. ³² | 85 | | | 85 |
| Cammarota y col. ³³ | | 87 | | |
| Fagioli y col. ⁴⁰ | 74 | | | 74 |
| Wotherspoon y col. ⁴¹ | 92 | | | 92 |
| Parsonnet y col. ³⁸ | 85 | | 85 | |
| Lehours y col. ⁹ | | 71 | 69 | 70 |
| Miettinen y col. ³⁴ | 59 | | | 59 |
| Eidt y col. ³⁹ | 100 | | | 100 |
| Chang y col. ²³ | 75 | | | |
| Karat y col. ³⁵ | | 50 | 50 | 42 |
| Calvert y col. ³⁶ | 42 | | | 42 |
| Muller y col. ³⁷ | 80 | | | 80 |
| Vallina y col. ²⁴ | 69 | | | 69 |

Las variables categóricas se compararon mediante la prueba de chi cuadrado. Se consideró estadísticamente significativo un valor de $p < 0.05$.

Resultados

Se identificaron 38 estudios que determinaron la prevalencia de *H. pylori* en pacientes con linfoma MALT, e incluían un total de 1 844 pacientes (Tabla 1).^{2,3,5,7-41}

El grado histológico tumoral se determinó en 1 342 pacientes, de los cuales 796 eran linfomas MALT de bajo grado (59%), 391 de alto grado (29%) y 155 de grado mixto (12%).

La prevalencia media global (ponderada) de infección por *H. pylori* fue del 79% (IC 95%, 73%-81%).

Según el método diagnóstico utilizado

Los métodos diagnósticos utilizados en cada estudio para detectar la infección por *H. pylori* se resumen en la Tabla 2.^{2,3,5,7-41}

En los pacientes en los que se habían utilizado dos o más métodos para el diagnóstico de *H. pylori* la prevalencia media de la infección fue del 85% (IC 95%, 82%-88%). Por su parte, en los pacientes en los que sólo se utilizó un método diagnóstico la prevalencia de *H. pylori* fue del 77% (IC 95%, 75%-79%). Se demostró una dife-

rencia estadísticamente significativa entre ambos porcentajes ($p < 0.0001$).

La prevalencia media de *H. pylori* diagnosticada mediante histología fue del 75% (IC 95%, 72%-77%), mientras que con serología fue del 85% (IC 95%, 82%-88%), también con una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.0001$).

Se identificaron 6 estudios en los que se realizó tanto diagnóstico serológico como histológico de la infección en los mismos pacientes: la prevalencia de *H. pylori* detectada mediante histología y serología, respectivamente, fue de: 73% vs. 70%,⁴² 71% vs. 77%,¹⁹ 78% vs. 98%,²⁰ 79% vs. 92%,³¹ 70% vs. 69%,⁹ y 42% vs. 50%.³⁵ De este modo, la prevalencia media de *H. pylori* en pacientes diagnosticados por histología en los referidos 6 estudios fue del 72% (IC 95%, 66%-78%), y con serología fue del 79% (IC 95%, 74%-84%).

Según el grado histológico

La prevalencia de *Helicobacter pylori* dependiendo del grado histológico del linfoma se resume en la Tabla 3.^{2,3,5,7-12,14,15,17-20,22-30,32,35,36}

En pacientes con linfoma MALT de alto grado la prevalencia media de *H. pylori* fue del 60% (IC 95%, 55%-65%), mientras que en aquellos con linfoma de bajo grado fue del 79% (IC 95%, 75%-82%), diferencias que fueron estadísticamente significativas ($p < 0.0001$).

Según la profundidad de la invasión tumoral

Se identificaron cuatro estudios en los que se calculó la prevalencia de *H. pylori* en función del grado de invasión del linfoma. Los resultados se resumen en la Tabla 4.^{10,18,22,30}

En pacientes con linfoma MALT limitado a la submucosa sin invasión de la muscular propia la prevalencia media de *H. pylori* fue del 74% (IC 95%, 67%-81%), mientras que en aquellos en los que el linfoma sobrepasaba la submucosa la prevalencia media de la infección fue del 44% (IC 95%, 34%-54%; $p < 0.0001$).

Según el grado histológico y el método diagnóstico utilizado

Cuando se seleccionaron aquellos estudios en los que se había evaluado la prevalencia de *H. pylori* en linfomas MALT de bajo grado mediante dos o más pruebas diagnósticas, se obtuvo una prevalencia media del 85% (IC 95%, 81%-88%).

Por otra parte, cuando se seleccionaron aquellos estudios en los que se evaluó la prevalencia de *H. pylori* en linfomas MALT de bajo grado mediante serología, se obtuvo una prevalencia media del 83% (IC 95%, 80%-87%).

Según el área geográfica

Se determinó la prevalencia de *H. pylori* en pacientes con linfoma MALT según el área geográfica donde se había efectuado el estudio: se identificaron 11 estudios realizados en Asia, con una prevalencia de 79% (IC 95%, 64%-94%), 14 estudios en Europa del Norte; prevalencia de 77% (IC 95%, 57%-97%), 6 estudios en Europa del Sur; prevalencia de 77% (IC 95%, 70%-84%), 4 estudios en Norteamérica; prevalencia de 76% (IC 95%, 67%-85%), 2 estudios en Sudamérica; prevalencia de 71% (IC 95%, 51%-91%) y un estudio en África; prevalencia de 63%. Las diferencias no fueron estadísticamente significativas ($p = 0.938$).

Tabla 3. Prevalencia de la infección por *H. pylori* según el grado histológico.

| Autor | Alto grado (% pacientes) | Bajo grado (% pacientes) | Mixto (% pacientes) | <i>H. pylori</i> (%) alto grado | <i>H. pylori</i> (%) bajo grado | <i>H. pylori</i> (%) mixto |
|----------------------------------|--------------------------|--------------------------|---------------------|---------------------------------|---------------------------------|----------------------------|
| Nakamura y col. ⁵ | | 82 | 18 | | | |
| Lee y col. ⁷ | | 100 | | | 90 | |
| Yeh y col. ⁸ | | 100 | | | 85 | |
| Ruskone y col. ¹⁰ | | 100 | | | 77 | |
| Steinbach y col. ¹⁹ | | 100 | | | 82 | |
| Delchier y col. ¹¹ | 30 | 70 | | 100 | 78 | |
| Hiyama y col. ¹² | 36 | 45 | 19 | 84 | 96 | 100 |
| Ben rejeb y col. ¹⁴ | 35 | 59 | 6 | | | |
| Arista-nasr y col. ¹⁵ | 48 | 52 | | | | |
| Konturek y col. ¹⁷ | | 100 | | | 90 | |
| Ohashi y col. ¹⁸ | 22 | 39 | 39 | 80 | 67 | 44 |
| Eck y col. ²⁰ | 64 | 36 | | 79 | 77 | |
| Dogusoy y col. ² | 63 | 37 | | 70 | 75 | |
| Bouzourene y col. ²² | 68 | 32 | | 52 | 70 | |
| Jonkers y col. ³ | 67 | 33 | | 54 | 76 | |
| Oberhuber y col. ²⁵ | 41 | 59 | | | | |
| Pavlick y col. ²⁶ | | 100 | | | 69 | |
| Eck y col. ²⁷ | 53 | 32 | 15 | 100 | 95 | 100 |
| Xu y col. ²⁸ | 25 | 25 | 50 | 54 | 62 | 52 |
| Gisbertz y col. ²⁹ | 17 | 33 | 50 | 33 | 77 | 62 |
| Nakamura y col. ³⁰ | 32 | 49 | 19 | 55 | 72 | |
| Herrera y col. ³² | 15 | 85 | | | | |
| Lehours y col. ⁹ | | 100 | | | 71 | |
| Chang y col. ²³ | 23 | 60 | 17 | 29 | 88 | 71 |
| Karat y col. ³⁵ | 33 | 67 | | 25 | 62 | |
| Calvert y col. ³⁶ | | 50 | 50 | | | |
| Vallina y col. ²⁴ | 62 | 38 | | 70 | 68 | |

Discusión

La asociación epidemiológica entre linfoma MALT y la infección por *H. pylori* fue inicialmente descrita por Wotherspoon y col. en 1991,⁴¹ y ha sido posteriormente confirmada en diversos estudios.^{16,20,30} Más importante aun, se ha comprobado la regresión del linfoma MALT tras la erradicación del microorganismo,^{5,43,44} lo que destaca la importancia de identificar la infección por *H. pylori* con la mayor fiabilidad posible.

En la presente revisión sistemática, en la que se incluyeron 1 844 pacientes con linfoma MALT, se calculó una prevalencia media de la infección por *H. pylori* del 79%, una cifra relativamente elevada. No obstante, los porcentajes comunicados por los diferentes autores son notablemente discordantes, pues oscilan entre casi el 100%,^{16,20,39} en algunos estudios, y menos de 50%,^{35,36,45} en otros.

Esta variabilidad podría explicarse en parte por los diferentes métodos utilizados para el diagnóstico de la infección por *H. pylori* en los distintos estudios. Así, los pacientes a los que se les diagnostica la infección mediante dos o más métodos presentan una mayor prevalencia que aquellos en los que se emplea un único método diagnóstico (85% vs. 77%). Estos hallazgos sugieren que la reducida prevalencia encontrada en algunos estudios puede ser debida a resultados falsos negativos obtenidos al utilizar una sola prueba (especialmente si ésta tiene baja sensibilidad) y sugiere que deberían emplearse al menos dos métodos diagnósticos para identificar con fiabilidad la presencia de *H. pylori*. Dicho de otro modo, un resultado negativo con un único método diagnóstico no debería descartar la infección por *H. pylori*, siendo precisa la negatividad de al menos dos métodos para considerar a un paciente definitivamente como no infectado.

No obstante, la fiabilidad diagnóstica no sólo depende del número de métodos empleados sino también de las características de la técnica diagnóstica utilizada. En nues-

tra revisión se demostró que la prevalencia de *H. pylori* era mayor al utilizar métodos serológicos que histológicos (89% vs. 76%). Una teoría que podría explicar estas diferencias propone que durante la progresión del linfoma disminuiría la colonización por la bacteria debido a la atrofia gástrica que se produce y a la hipoclorhidria resultante, dando lugar a un microambiente intragástrico desfavorable para el crecimiento de *H. pylori*. Esto se traduciría en una menor detección de la bacteria por métodos basados en la biopsia (como la histología), mientras que no afectaría el diagnóstico serológico (pues sería posible detectar anticuerpos frente a la bacteria incluso

años después de su desaparición de la mucosa gástrica).^{20,34}

Otra hipótesis que explicaría la discordancia entre métodos histológicos y serológicos propone que la colonización de la mucosa por *H. pylori* no es uniforme sino en parches; por tanto, aunque exista infección, ésta podría no detectarse si se obtiene la biopsia de una zona no colonizada por la bacteria. Por ello, la detección de *H. pylori* mediante histología es sumamente dependiente del número de biopsias tomadas de la mucosa gástrica.^{20,31} De los mencionados resultados se deduce que ante un resultado negativo obtenido por histología debería emplearse un método diagnóstico indirecto o "no invasivo", como es la prueba del aliento con ¹³C-urea o la serología, antes de excluir definitivamente la infección por *H. pylori*.^{9,20}

Otra variable de la que podría depender la prevalencia de *H. pylori* es el grado histológico del linfoma MALT. En nuestra revisión hemos observado que dicha prevalencia en los linfomas MALT de bajo grado es considerablemente mayor que en los de alto grado (79% vs. 60%). Esta observación es relevante, ya que son precisamente los linfomas de bajo grado los que responden adecuadamente al tratamiento erradicador administrado de forma aislada.^{5,46} Esta diferencia podría deberse a que la infección por *H. pylori* desaparece con la progresión y transformación blástica del linfoma,²² de lo que se deduce que la infección por esta bac-

Tabla 4. Prevalencia de la infección por *H. pylori* (%) según el grado de invasión.

| Autor | N | Hasta sm | Sobrepasa sm |
|---------------------------------|-----|----------|--------------|
| Ruskone y col. ¹⁰ | 44 | 71 | 33 |
| Ohashi y col. ¹⁸ | 23 | 66 | 37 |
| Bouzourene y col. ²² | 31 | 77 | 44 |
| Nakamura y col. ³⁰ | 145 | 76 | 48 |
| Global | 243 | 74 | 44 |

N: número de pacientes.

Hasta sm: linfomas confinados a submucosa sin sobrepasar muscular propia. Sobrepasa sm: linfomas que sobrepasan submucosa.

teria parece ser un factor precursor e inductor del linfoma en las fases iniciales de la gastritis, pero podría no ser ya necesaria para la proliferación celular del linfoma una vez instaurado.²² Evidentemente, otra explicación para la baja prevalencia de *H. pylori* en los linfomas de alto grado puros, sin componente de bajo grado, es que este tipo de tumores más agresivos presentan una diferente patogenia que el resto de los linfomas MALT, en ellos *H. pylori* no desempeñaría un papel tan preponderante.^{12,29}

La profundidad de la invasión del linfoma MALT parece estar también relacionada con la prevalencia de *H. pylori*. De este modo, en los linfomas que no sobrepasan la submucosa la prevalencia de la infección es considerablemente mayor que en aquellos que sí la sobrepasan (74% vs. 44% en nuestra revisión). Así, la prevalencia de la infección disminuye a medida que la invasión de la pared gástrica progresa, siendo muy elevada en los tumores confinados a la mucosa o a la submucosa superficial (90%) y menor del 50% en las neoplasias que sobrepasan la lámina propia.³⁰ Estos resultados también

apoyan la hipótesis de que *H. pylori* puede estar presente en las fases iniciales del linfoma pero podría desaparecer con la progresión del tumor. En este sentido, la profundidad de la invasión gástrica se valora habitualmente por ecoendoscopia, ésta es la mejor técnica diagnóstica para la estadificación local de los linfomas MALT.^{47,48}

En resumen, la prevalencia de la infección por *H. pylori* en los pacientes con linfoma MALT gástrico es muy variable, lo que parece depender, al menos en parte, del número y tipo de técnicas diagnósticas utilizadas para detectar la infección, del grado histológico y de la profundidad de la invasión tumoral. Si se utilizan los métodos diagnósticos adecuados (en número y características) y si se consideran únicamente los linfomas de bajo grado (aquellos claramente relacionados con el microorganismo), la prevalencia de infección por *H. pylori* es muy elevada, cercana al 90%, lo que refuerza el papel causal de esta bacteria en el linfoma gástrico de tipo MALT.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2009
www.siic.com

Los autores manifiestan que no existen conflictos de intereses ni vínculos financieros reales o potenciales ni patrocinio alguno en relación con este trabajo que puedan motivar parcialidad o conflicto de intereses.

Bibliografía

- Gisbert JP. Is gastric lymphoma an infectious disease? *Med Clin (Barc)* 110:56-61, 1998.
- Dogusoy G, Karayel FA, Gocener S, Goksel S. Histopathologic features and expression of Bcl-2 and p53 proteins in primary gastric lymphomas. *Pathol Oncol Res* 5:36-40, 1999.
- Jonkers D, Gisbertz I, De Bruine A, et al. Helicobacter pylori and non-Helicobacter pylori bacterial flora in gastric mucosal and tumour specimens of patients with primary gastric lymphoma. *Eur J Clin Invest* 27:885-92, 1997.
- Wotherspoon AC, Dogliani C, Diss TC, et al. Regression of primary low-grade B-cell gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type after eradication of Helicobacter pylori. *Lancet* 342:575-7, 1993.
- Nakamura S, Matsumoto T, Suekane H, et al. Long-term clinical outcome of Helicobacter pylori eradication for gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma with a reference to second-line treatment. *Cancer* 104:532-40, 2005.
- Montalban C, Manzanal A, Boixeda D, et al. Treatment of low-grade gastric MALT lymphoma with Helicobacter pylori eradication. Follow-up of the histological and molecular response. *Med Clin (Barc)* 110:41-4, 1998.
- Lee SK, Lee YC, Chung JB, et al. Low grade gastric mucosa associated lymphoid tissue lymphoma: treatment strategies based on 10 year follow-up. *World J Gastroenterol* 10:223-6, 2004.
- Yeh HZ, Chen GH, Chang WD, et al. Long-term follow up of gastric low-grade mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma by endosonography emphasizing the application of a miniature ultrasound probe. *J Gastroenterol Hepatol* 18:162-7, 2003.
- Lehours P, Ruskone-Fourmesttraux A, Lavergne A, Cantet F, Megraud F. Which test to use to detect Helicobacter pylori infection in patients with low-grade gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma? *Am J Gastroenterol* 98:291-5, 2003.
- Ruskone-Fourmesttraux A, Lavergne A, Aegerter PH, et al. Predictive factors for regression of gastric MALT lymphoma after anti-Helicobacter pylori treatment. *Gut* 48:297-303, 2001.
- Delchier JC, Lamarque D, Levy M, et al. Helicobacter pylori and gastric lymphoma: high seroprevalence of CagA in diffuse large B-cell lymphoma but not in low-grade lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type. *Am J Gastroenterol* 96:2324-8, 2001.
- Hiyama T, Haruma K, Kitadai Y, et al. Clinicopathological features of gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma: a comparison with diffuse large B-cell lymphoma without a mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma component. *J Gastroenterol Hepatol* 16:734-9, 2001.
- Cuttner J, Werther JL, McGlynn P, et al. Seroprevalence of Helicobacter pylori infection in patients with lymphoma. *Leuk Lymphoma* 40:591-7, 2001.
- Ben Rejeb A, Kchir N, Bouali MR, et al. Gastric MALT lymphoma. A clinico-pathological study of 65 cases. Relationship to Helicobacter pylori. *Tunis Med* 78:484-93, 2000.
- Arista-Nasr J, Herrera-Goepfert R, Lazos-Ochoa M, Pichardo R. Histologic changes of the gastric mucosa associated with primary gastric lymphoma in endoscopic biopsy specimens. *Arch Pathol Lab Med* 124:1628-31, 2000.
- Fischbach W, Jung T, Goebeler-Kolve M, Eck M. Comparative analysis of the Helicobacter pylori status in patients with gastric MALT-type lymphoma and their respective spouses. *Z Gastroenterol* 38:627-30, 2000.
- Konturek PC, Konturek SJ, Starzyńska T, et al. Helicobacter pylori-gastrin link in MALT lymphoma. *Aliment Pharmacol Ther* 14:1311-8, 2000.
- Ohashi S, Segawa K, Okamura S, et al. A clinicopathologic study of gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. *Cancer* 88:2210-9, 2000.
- Steinbach G, Ford R, Glover G, et al. Antibiotic treatment of gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. An uncontrolled trial. *Ann Intern Med* 131:88-95, 1999.
- Eck M, Greiner A, Schmausser B, et al. Evaluation of Helicobacter pylori in gastric MALT-type lymphoma: differences between histologic and serologic diagnosis. *Mod Pathol* 12:1148-51, 1999.
- Yi Z, Ouyang Q, Li G. Investigation of relationship between primary gastric malignant lymphoma and Helicobacter pylori infection. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi* 36:442-5, 1997.
- Bouzourene H, Haefliger T, Delacretaz F, Saraga E. The role of Helicobacter pylori in primary gastric MALT lymphoma. *Histopathology* 34:118-23, 1999.
- Chang DK, Chin YJ, Kim JS, et al. Lymph node involvement rate in low-grade gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma—too high to be neglected. *Hepatogastroenterology* 46:2694-700, 1999.
- Vallina E, Fresno F, Alonso JL, Madrigal B, Arribas JM. Incidence of primary gastric lymphoma and H. pylori infection in the central zone of Asturias. *An Med Interna* 16:175-7, 1999.
- Oberhuber G, Kranz A, Dejaco C, et al. Blood groups Lewis(b) and ABH expression in gastric mucosa: lack of inter-relation with Helicobacter pylori colonisation and occurrence of gastric MALT lymphoma. *Gut* 41:37-42, 1997.
- Pavlick AC, Gerdes H, Portlock CS. Endoscopic ultrasound in the evaluation of gastric small lymphocytic mucosa-associated lymphoid tumors. *J Clin Oncol* 15:1761-6, 1997.
- Eck M, Schmausser B, Haas R, Greiner A, Czub S, Muller-Hermelink HK. MALT-type lymphoma of the stomach is associated with Helicobacter pylori strains expressing the CagA protein. *Gastroenterology* 112:1482-6, 1997.
- Xu WS, Ho FC, Ho J, Chan AC, Srivastava G. Pathogenesis of gastric lymphoma: the enigma in Hong Kong. *Ann Oncol* 8(Supl 2):41-4, 1997.
- Gisbertz IA, Jonkers DM, Arends JW, et al. Specific detection of Helicobacter pylori and non-Helicobacter pylori flora in small- and large-cell primary gastric B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol* 8(Supl 2):33-6, 1997.
- Nakamura S, Yao T, Aoyagi K, Iida M, Fujishima M, Tsuneyoshi M. Helicobacter pylori and primary gastric lymphoma. A histopathologic and immunohistochemical analysis of 237 patients. *Cancer* 79:3-11, 1997.
- Chiang IP, Wang HH, Cheng AL, Lin JT, Su JJ. Low-grade gastric B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue: clinicopathologic analysis of 19 cases. *J Formos Med Assoc* 95:857-65, 1996.
- Herrera-Goepfert R, Garcia-Marciano R, Zeichner-Gancz I. Helicobacter pylori and lymphoid follicles in primary gastric MALT-lymphoma in Mexico. *Rev Invest Clin* 48:261-5, 1996.
- Cammarota G, Tursi A, Montalto T, et al. Clinical assessment of the relationship of Helicobacter pylori to gastro-duodenal pathologies. A prospective analysis of 253 consecutive patients. *Panminerva Med* 37:178-81, 1995.
- Miettinen A, Karttunen TJ, Alavaikko M. Lymphocytic gastritis and Helicobacter pylori infection in gastric lymphoma. *Gut* 37:471-6, 1995.
- Karat D, O'Hanlon DM, Hayes N, Scott D, Raimies SA, Griffin SM. Prospective study of Helicobacter pylori infection in primary gastric lymphoma. *Br J Surg* 82:1369-70, 1995.
- Calvert R, Randerson J, Evans P, et al. Genetic abnormalities during transition from Helicobacter pylori-associated gastritis to low-grade MALToma. *Lancet* 345:26-7, 1995.

La medicación dopaminérgica podría ser útil para mejorar el síndrome metabólico en la enfermedad de Parkinson

Dopaminergic medication could be of use in improving metabolic syndrome in Parkinson's disease



Giulio Scigliano, Columnista Experto de SIIC
Neurologist at Fondazione Istituto Nazionale Neurologico «C. Besta»,
Milán, Italia

Gabriele Ronchetti, MD, Fondazione Istituto Nazionale Neurologico «C. Besta», Milán, Italia
Floriano Girotti, MD, Fondazione Istituto Nazionale Neurologico «C. Besta», Milán, Italia

Abstract

We performed a case-control study on 483 consecutive patients with idiopathic Parkinson's disease (PD) and 533 age- and sex-matched controls to investigate the relationship between PD and risk factors for vascular diseases. Diabetes, high blood pressure, a history of cigarette smoking, high blood cholesterol, and high blood triglycerides were significantly less frequent in PD than in controls as studied by multivariable analysis. In addition, these associations were more evident for L-dopa-treated PD cases. We interpreted the association between PD and reduced risk factors for vascular disease as due to (a) impaired hypothalamic-pituitary-adrenal axis, (b) generalized sympathetic denervation in PD, and (c) central and peripheral stimulation of D1 and D2 dopamine receptors by L-dopa. These favorable metabolic and cardiovascular effects suggest that dopaminergic medication may be useful as therapy for cardiovascular disorders.

Key words: Parkinson disease, diabetes, hypertension, cholesterol, triglycerides



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

Resumen

Realizamos un estudio de casos y controles con 483 pacientes consecutivos con enfermedad de Parkinson idiopática (EP) y 533 controles apareados por edad y sexo con el fin de investigar la relación entre la EP y los factores de riesgo de enfermedades cardiovasculares. Mediante análisis multivariado, la diabetes, la hipertensión, los antecedentes de tabaquismo, colesterol elevado y altos niveles de triglicéridos fueron significativamente menos frecuentes en la EP que en los controles. Además, estas asociaciones resultaban más evidentes para los pacientes tratados con levodopa. Interpretamos esta asociación entre EP y reducción de los factores de riesgo vascular como debidos a insuficiencia en el eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal, desnervación simpática generalizada en la EP y estimulación central o periférica de los receptores dopamínicos D1 y D2 por la levodopa. Estos efectos cardiovasculares y metabólicos favorables sugieren que la medicación dopaminérgica puede resultar útil en el tratamiento de los trastornos cardiovasculares.

Palabras clave: enfermedad de Parkinson, diabetes, hipertensión, colesterol, triglicéridos

Introducción

La enfermedad de Parkinson idiopática (EP) se caracteriza por la pérdida de neuronas dopaminérgicas en la porción compacta de la sustancia negra. Esto resulta en una disminución de los niveles de dopamina en el estriado, la cual es la principal causa de los síntomas motores en los pacientes con EP. Sin embargo, las vías colinérgicas y adrenérgicas que presentan trastornos,¹ y los cuerpos de Lewy, la característica neuropatológica distintiva, están presentes en las estructuras autonómicas tanto dentro como fuera del sistema nervioso central, incluido el hipotálamo, el núcleo motor dorsal del vago, la columna intermediolateral, los ganglios simpáticos y entéricos y la médula suprarrenal.²

El hipotálamo está comprometido de manera crucial en la integración de las respuestas autonómicas y endocrinas con la conducta, y en mantener la homeostasis. Recibe la información de sus propias estructuras sensoriales y de la

mayor parte del resto del cuerpo, y envía señales a los órganos periféricos a través de los nervios autónomos y mediante el estímulo de la hipófisis para la liberación de hormonas.³ Este sistema integrado neurohumoral regula la actividad cardíaca y juega un papel importante en el metabolismo de la glucosa y de los lípidos, en el que están íntimamente involucradas las glándulas, el hígado y el páncreas. Las bases anatómicas de este sistema de control son las inervaciones del sistema simpático, de las suprarrenales y la sustancial inervación simpática y parasimpática del corazón, vasos sanguíneos, hígado y páncreas, en donde las terminaciones nerviosas están en íntima proximidad con las células endocrinas. Los nervios parasimpáticos posganglionares liberan acetilcolina mientras que los neurotransmisores del sistema suprarrenal-simpático son catecolaminas: noradrenalina, adrenalina y dopamina.

Las ramas simpática y parasimpática del sistema nervioso actúan en forma conjunta y con frecuencia de manera opuesta entre ambas como antagonistas fisiológicos. Revisamos brevemente los efectos inducidos por los transmisores noradrenalina, adrenalina y acetilcolina, los efectos de la dopamina los analizaremos en la Discusión.

Recepción: 16/3/2009 - Aprobación: 1/9/2009

Primera edición, www.siicsalud.com: 9/10/2009

Enviar correspondencia a: Giulio Scigliano, Fondazione Istituto Nazionale Neurologico «C. Besta», 20127, Milán, Italia

Agradecimiento: A Don Ward, por su ayuda con la redacción en inglés.

Tabla 1. Características de los 276 pacientes incluidos en el estudio con enfermedad de Parkinson idiopática.

| | |
|---|-----------------|
| Edad promedio en años (rango) | 59.26 (35-80) |
| Sexo (M/F) | 145/131 |
| Duración de la enfermedad (meses, media) | |
| Desde el diagnóstico (nuevo diagnóstico*) | 9.4 (26.8%) |
| Desde el comienzo de los síntomas | 48.7 |
| EP tipo | Nº (%) |
| Con predominio del temblor | 74 (26.8) |
| Acinesia-rigidez | 96 (34.8) |
| Completa | 106 (38.4) |
| Tratamiento con levodopa al ingreso | 168 (60.9%) |
| Dosis media diaria (rango) levodopa | 402.3 (200-800) |
| Gravedad de la enfermedad (estadio de Hoehn y Yahr) en el momento de la internación | |
| I | 58 (21.0%) |
| II | 139 (50.4%) |
| III | 61 (22.1%) |
| IV | 16 (5.8%) |
| V | 2 (0.7%) |

* Diagnosticado dentro del mes de la primera internación.

Acciones sobre el sistema cardiovascular

La actividad simpática incrementa la presión arterial, la frecuencia cardíaca y la fuerza contráctil cardíaca y genera vasoconstricción; el parasimpático induce hipotensión, efecto cronotrópico e inotrópico negativo y dilatación en la mayoría de las áreas vasculares.

Acciones sobre el metabolismo de la glucosa

La actividad simpática induce en el hígado el catabolismo del glucógeno y la síntesis y liberación de la glucosa, mientras que el sistema parasimpático reduce la secreción de glucosa. En los islotes pancreáticos la acción del sistema simpático inhibe la insulina y estimula la secreción de glucagón, el parasimpático estimula las células alfa y beta para liberar glucagón e insulina.^{5,6} Los altos niveles de glucemia incrementan la actividad vagal parasimpática y reducen la actividad simpática. Los bajos niveles séricos de glucosa inhiben la actividad vagal y activan el sistema simpático adrenérgico, lo que resulta en un incremento de la secreción de glucagón y una reducción de la insulina y en una rápida respuesta hiperglucemiantes hepática;⁷ la hiperglucemia es incrementada por la estimulación beta adrenérgica del músculo esquelético y del tejido adiposo, que reduce la utilización periférica de la glucosa.⁸ Durante el estrés la respuesta simpática incrementa la glucemia mediante la inhibición de la secreción de insulina.⁶

La glucemia, habitualmente, se mantiene dentro de límites relativamente estrechos a través de estos mecanismos que están regulados mediante el control de la actividad pancreática y hepática por parte del hipotálamo y del tronco encefálico, la que es mediada por el sistema nervioso autónomo.⁹ Sin embargo, algunos estudios indican que el parasimpático sólo tiene un papel menor en el metabolismo de la glucosa.^{10,11}

Acciones sobre el metabolismo de los lípidos

El aumento del tono simpático se correlaciona con hipercolesterolemia¹² y la administración subcutánea de noradrenalina incrementa los niveles sanguíneos de triglicéridos, colesterol, fosfolípidos y proteínas (todos componentes de las lipoproteínas de baja densidad).¹³ Por el contrario, los niveles séricos de colesterol en animales se reducen significativamente si se les administran agentes tóxicos para el sistema simpático.¹⁴ Existe escasa información acerca de los efectos del sistema parasimpático sobre el metabolismo de los lípidos, pero se ha informado un

aumento en la síntesis de colesterol y una disminución en el uso de colesterol en ratas vagotomizadas en comparación con controles seudovagotomizados.¹⁵

La EP altera tanto el sistema parasimpático como el simpático. Independientemente de la gravedad y la duración del la EP se ha demostrado una desnervación generalizada del sistema simpático en esos pacientes.¹⁶ Son síntomas reconocidos la reducción en la motilidad intestinal, la constipación, la disfunción vesical y sexual en los enfermos con EP, los que son atribuidos a un falla parasimpática. Se han informado alteraciones en la arritmia sinusal respiratoria durante la respiración profunda, que también señala una función parasimpática alterada.¹⁷ Sin embargo, las alteraciones del sistema simpático resultan más evidentes en la EP que las del parasimpático.^{18,19} Se ha detectado la desnervación simpática en el sistema cardiovascular, en la tiroides y en la corteza renal en pacientes con EP, independientemente de su gravedad y duración.¹⁶ Además, la hipotensión ortostática es relativamente frecuente en la EP, y las glándulas suprarrenales presentan daños graves, lo que da como resultado una menor secreción de aldosterona y renina,²¹ ACTH y cortisol,²² y catecolaminas.²³ Es importante recordar que del mismo modo que las catecolaminas, el cortisol también reduce la afinidad de la insulina por sus receptores, antagoniza tanto con la inhibición de la insulina a la liberación hepática de glucosa y la utilización muscular de la glucosa, y moviliza los ácidos grasos de los adipocitos.²⁴

Se ha estudiado extensivamente la insuficiencia del sistema autónomo en la EP, y las alteraciones del sistema nervioso autónomo en general, pero las investigaciones se han centrado principalmente en sus aspectos cardiovasculares: los efectos metabólicos han sido en general ignorados.²⁵ Si bien las alteraciones funcionales en el sistema nervioso autónomo podrían, en teoría, producir variaciones en el metabolismo de la glucosa y de los lípidos, ningún estudio, hasta nuestra reciente investigación,²⁶ ha informado sobre esta temática.

El estudio fue promovido porque, de acuerdo con nuestra experiencia clínica, la prevalencia de factores de riesgo vasculares en pacientes con EP parece ser inferior que la esperable, como también las consideraciones neurofisiológicas. Investigamos una serie de pacientes consecutivos y los comparamos con controles apareados por edad y sexo.

Pacientes y métodos

A todos los pacientes que ingresaron en nuestro instituto se les realizaron los exámenes rutinarios de ingreso, que incluían antecedentes médicos, examen neurológico y cardiológico, con ECG, radiografía de tórax y análisis de sangre, presión arterial en posición sentado y acostado; así como medición de peso y altura y cálculo de índice de masa corporal (IMC).

Pacientes con EP

Para nuestro estudio fueron considerados 305 pacientes consecutivos con EP hospitalizados por primera vez entre enero de 1970 y diciembre de 1980 en el Instituto Neurológico Besta de Milán. Fueron identificados retrospectivamente a partir de sus historias clínicas. Los enfermos en quienes se sospecha EP son habitualmente hospitalizados para su estudio y evaluación, y luego son dados de alta para su seguimiento por consultorios externos de la unidad de trastornos extrapiramidales. Se diagnosticó EP en su primera admisión luego de haber excluido todas las otras posibles causas de trastornos extrapiramidales

mediante estudios clínicos, de laboratorio e instrumentales y cuando la bradicinesia estaba presente en al menos en dos de los siguientes criterios: temblor, rigidez, inestabilidad postural. Un criterio adicional era buena respuesta a la levodopa. Se excluyó a los pacientes con parkinsonismo secundario, incluidos los que presentaban parkinsonismo infeccioso, posinfeccioso, inducido por drogas, tóxico, metabólico o familiar, y atrofia en múltiples sistemas, degeneración corticobasal y parálisis supranuclear. Se evaluó la gravedad de la enfermedad mediante la escala de Hoehn y Yahr.²⁷ Doscientos cuarenta y dos pacientes (79.3%) tuvieron exámenes neurorradiológicos durante la internación o durante el seguimiento. Durante el seguimiento se cambió el diagnóstico inicial de 29 pacientes (9.5%) que fueron excluidos de este estudio. Las principales características de los 276 pacientes restantes (145 hombres y 131 mujeres) se muestran en Tabla 1. Cerca del 60% de los enfermos ya recibían levodopa en la primera internación, los restantes no habían tomado ese fármaco. La gravedad de la enfermedad era leve (estadios I-III de Hoehn y Yahr) en más del 70% de los casos.

Controles

Seleccionamos un control de igual sexo y edad (± 2 años) por cada uno de los 305 pacientes con EP considerados inicialmente. Fueron seleccionados entre pacientes dados de alta de nuestro hospital aproximadamente por la misma fecha (± 30 días). Excluimos pacientes con enfermedad cardiovascular o cerebrovascular, cáncer o condiciones neurológicas graves (como enfermedad de Alzheimer o de Huntington) o con consecuencias neurológicas de una enfermedad metabólica como neuropatía diabética.

Los diagnósticos al alta fueron: prolapso de disco intervertebral u osteoartritis de la columna, en 103 (33.7%), ansiedad o depresión en 59 (19.3%), neuralgia del trigémino en 36 (11.8%), cefaleas en 32 (10.5%), epilepsia en 19 (6.2%), síndrome del túnel carpiano en 19 (6.2%), y otras enfermedades del sistema nervioso en 37 (12.1%).

Métodos estadísticos

Examinamos todas las historias clínicas de los casos y de los controles, tomamos de ellas la información sobre presión arterial, glucemia en ayunas, colesterol, triglicéridos y lípidos totales: los antecedentes de tabaquismo, enfermedad cerebrovascular (ictus, ataques isquémicos transitorios) enfermedades cardiovasculares (infarto o angina confirmada por ECG), hipertensión y diabetes.

Se consideró pacientes hipertensos a aquellos con tratamiento específico o que tenían de manera consistente presión sistólica por encima de 150 mm Hg y diastólica superior a 90 mm Hg; los diabéticos fueron aquellos con tratamiento específico o los que al menos en dos determinaciones tenían en ayunas una glucemia de ≥ 125 mg/dl, o una concentración plasmática de 180 mg/dl 2 horas después de la administración de 75 g de glucosa.

Investigamos las siguientes variables en los pacientes y en los controles: edad, sexo, si habían fumado o no, presencia de diabetes, hipertensión, enfermedad cerebrovascular, enfermedad cardiovascular, valores de presión arterial, glucemia en ayunas, colesterol, triglicéridos y lípidos totales. Las variables numéricas continuas (presión arterial, glucemia, colesterol, triglicéridos y lípidos totales) fueron categorizadas en terciles basados en su distribu-

Tabla 2. Estimados univariados y multivariados de riesgo (*odds ratio*) de pacientes con EP comparados con controles sanos.

| | Controles | EP | OR univariado (IC 95%) | OR multivariado (IC 95%) |
|---|-------------|-------------|------------------------|--------------------------|
| Antecedentes de tabaquismo | 170 (55.7%) | 110 (39.8%) | 0.55 (0.42-0.70)* | 0.60 (0.40-0.90)** |
| Diabetes | 34 (11.1%) | 7 (2.5%) | 0.23 (0.12-0.42)* | 0.23 (0.09-0.58)## |
| Hipertensión | 77 (25.2%) | 37 (13.4%) | 0.46 (0.33-0.64)* | 0.56 (0.32-0.98)# |
| Enfermedad cerebrovascular | 9 (2.9%) | 5 (1.8%) | 0.54 (0.23-1.28) | 0.49 (0.13-1.83) |
| Enfermedad cardiovascular | 18 (5.9%) | 14 (5.1%) | 1.13 (0.65-1.95) | 1.20 (0.53-2.73) |
| Glucemia en ayunas mg/dl media (número de casos) | 90.7 (305) | 84.2 (276) | | |
| 1er tercio [52-82]‡ | 104 (34.1%) | 123 (44.5%) | 1 | 1 |
| 2do tercio [83-91] | 102 (33.4%) | 99 (35.9%) | 0.85 (0.63-1.2) | 0.76 (0.49-1.17) |
| 3er tercio [92-233] | 99 (32.5%) | 54 (19.6%) | 0.49 (0.36-0.68)* | 0.71 (0.43-1.16) |
| Colesterol mg/dl media (número de casos) | 230.6 (215) | 208.6 (202) | | |
| 1er tercio [93-208] | 72 (33.5%) | 105 (52.0%) | 1 | 1 |
| 2do tercio [209-251] | 70 (32.6%) | 61 (30.2%) | 0.61 (0.42-0.87)§ | 0.73 (0.46-1.15) |
| 3er tercio [252-464] | 73 (33.9%) | 36 (17.8%) | 0.37 (0.25-0.54)* | 0.49 (0.28-0.85) §§ |
| Triglicéridos mg/dl media (número de casos) | 151.0 (208) | 118 (196) | | |
| 1er tercio [45-116] | 71 (34.1%) | 120 (61.2%) | 1 | 1 |
| 2do tercio [117-160] | 67 (32.2%) | 47 (24.0%) | 0.42 (0.29-0.61)* | 0.49 (0.32-0.76)* |
| 3er tercio [161-535] | 70 (33.6%) | 29 (14.8%) | 0.26 (0.17-0.39)* | 0.36 (0.21-0.62)* |
| Lípidos totales mg/dl media (número de casos) | 828.2 (200) | 724.6 (191) | | |
| 1er tercio [433-717] | 66 (33.0%) | 99 (51.8%) | 1 | 1 |
| 2do tercio [718-867] | 68 (34.0%) | 65 (34.0%) | 0.63 (0.43-0.93)** | 1.40 (0.77-2.54) |
| 3er tercio [868-1 700] | 66 (33.0%) | 27 (14.1%) | 0.29 (0.18-0.45)* | 1.42 (0.84-2.42) |
| Presión arterial sistólica media mm Hg (número de casos) | 145.4 (301) | 140.7 (275) | | |
| 1er tercio [95-130] | 101 (33.5%) | 124 (45.1%) | 1 | 1 |
| 2do tercio [131-150] | 96 (31.9%) | 91 (33.1%) | 0.76 (0.57-1.02) | 0.66 (0.40-1.07) |
| 3er tercio [151-240] | 104 (34.5%) | 60 (21.8%) | 0.53 (0.39-0.72)* | 0.67 (0.34-1.31) |
| Presión arterial diastólica media mm Hg (número de casos) | 89.2 (301) | 86.4 (275) | | |
| 1er tercio [50-80] | 126 (41.9%) | 136 (49.4%) | 1 | 1 |
| 2do tercio [81-90] | 81 (26.9%) | 66 (24.0%) | 0.94 (0.7-1.22) | 1.24 (0.76-2.03) |
| 3er tercio [91-140] | 94 (31.2%) | 73 (26.5%) | 0.64 (0.47-0.87)*** | 1.04 (0.57-1.91) |

Los OR univariados están ajustados por edad y sexo. Los OR multivariados derivan del procedimiento escalonado que considera edad, sexo, tabaquismo, diabetes, hipertensión, glucemia, colesterol, triglicéridos, lípidos totales, presión arterial sistólica y diastólica.

‡ Los números entre paréntesis son los rangos para el tercio; * $p = 0.001$; ** $p = 0.018$; *** $p = 0.004$; § $p = 0.007$; §§ $p = 0.011$; # $p = 0.043$; ## $p = 0.002$.

ción en los controles. Y el tercio inferior fue considerado como categoría de referencia. El tabaquismo, las enfermedades cardiovasculares y cerebrovasculares fueron consideradas variables dicotómicas, el antecedente negativo fue considerado como categoría de referencia. La fortaleza de la asociación entre EP y estas variables fue evaluada mediante análisis de regresión logística; los *odds ratio* fueron calculados a partir de los coeficientes de regresión; los intervalos de confianza (IC) del 95% fueron obtenidos de los errores estándar de los coeficientes de regresión. Inicialmente los *odds ratio* crudos fueron calculados mediante análisis univariado. Luego se llevaron adelante análisis multivariados para evaluar la contribución independiente de cada una de las variables en el riesgo de padecer EP, para lo cual se consideraron sólo las características de los pacientes que eran estadísticamente significativas en el análisis univariado.

Resultados

Los casos y los controles no diferían en edad (media 59.26 años [35-80], vs. 58.75 años [36-80]) o proporción entre sexos (M/F = 145/131 vs. 159/146). Los padres de los pacientes con EP y los controles tenían diabetes (16.7% vs. 15.9%) e hipertensión (27.5% vs. 28.1%), respectivamente. Los antecedentes de tabaquismo, diabetes, hipertensión, enfermedades cerebrovasculares y cardiovasculares eran más frecuentes en el grupo control que entre los pacientes. Casi todos los diabéticos (97%, casos y controles) tenían diabetes tipo II. Las concentraciones medias de glucemia, colesterol, triglicéridos y lípidos totales y la presión media diastólica y sistólica, también eran más elevadas en los controles que en los pacientes. Los casos y los controles tenían un IMC prácticamente similar (25.8 vs. 25.2 kg/m²).

El análisis univariado mostró que los antecedentes de tabaquismo, diabetes e hipertensión estaban significativamente asociados con un menor riesgo de tener EP. El riesgo de EP era significativamente menor entre los terciles segundo y tercero más elevados de niveles de colesterol, triglicéridos y lípidos en comparación con el tercio más bajo. El riesgo de EP era también significativamente menor en los terciles más altos de glucemia en ayunas, presión sistólica y diastólica comparados con el más bajo. Mediante análisis multivariado, los antecedentes de tabaquismo (OR 0.60; IC 95%: 0.40-0.90), diabetes (OR 0.23, IC 95%: 0.09-0.58) e hipertensión (OR 0.56, IC 95%: 0.32-0.98) estaban significativamente asociados con un riesgo reducido de EP. Los riesgos estimados eran muy similares a los univariados (Tabla 2). Mediante el análisis multivariado sólo el colesterol en el tercio más elevado (OR 0.49; IC 95%: 0.28-0.85) y los triglicéridos en el segundo (OR 0.49; IC 95%: 0.32-0.76) y en el tercio más alto (OR 0.36; IC 95%: 0.21-0.62) estuvieron asociados con riesgo reducido de EP en comparación con el primer tercio, mientras que la glucemia en ayunas y los lípidos totales ya no se encontraban significativamente asociados con padecer EP.

Discusión

Presentamos la hipótesis de que la función autónoma alterada, en especial el tono simpático reducido, podría hacer variar aspectos del control metabólico y vascular en la EP. Encontramos que los antecedentes de diabetes, hipertensión y tabaquismo, así como la presencia de altos niveles séricos de glucosa, colesterol, triglicéridos y lípidos totales eran significativamente menos frecuentes en pacientes con EP que en los controles equiparables en cuan-

to a sexo y edad. Los hallazgos multivariados sugieren que el tabaquismo, la hipertensión, la diabetes, el colesterol y los triglicéridos influyen sobre el riesgo de padecer EP de manera independiente entre sí, también lo hacen del mismo modo con las variables de laboratorio y la presión arterial, evaluadas al ingreso. Sugerimos que estas asociaciones negativas con la EP son atribuibles a profundas alteraciones en el sistema nervioso autónomo de los pacientes con Parkinson.

El sistema nervioso autónomo controla la frecuencia cardíaca, la presión arterial, el tono vasomotor y las funciones viscerales, y también ejerce una fuerte influencia sobre el metabolismo de los carbohidratos y de los lípidos. El estrés, la actividad física, y en general cualquier situación que estimule el cuerpo, activa el sistema nervioso simpático que estimula el eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal para que segregue ACTH, cortisol y catecolaminas,²⁸ que consecuentemente incrementan el débito cardíaco, la presión arterial y los niveles sanguíneos de glucosa y de lípidos. El sistema nervioso simpático juega un papel central en la génesis de la hipertensión:²⁹ mediante estímulo cardíaco, aumenta el tono vagal y la resistencia vascular renal, la liberación de renina y la retención de sodio. En la EP el eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal está frecuentemente comprometido, y es habitual la desnervación generalizada simpática.¹⁶

En este estudio, la hipertensión era alrededor de un 50% menos frecuente en los pacientes con EP que en los controles. Esto podría deberse a la desnervación simpática y a la consiguiente reducción en la producción de catecolaminas, renina y aldosterona por parte de las suprarrenales.

También encontramos una menor prevalencia de diabetes, niveles plasmáticos más bajos de colesterol y triglicéridos en los pacientes con EP en comparación con los controles. Estos hallazgos podrían explicarse por una secreción reducida de noradrenalina, adrenalina y cortisol. En concordancia con otros estudios,³⁰ el tabaquismo presentaba una menor prevalencia en nuestros pacientes que en el grupo control, un hallazgo que habitualmente es interpretado como consecuencia de la personalidad premórbida de los pacientes parkinsonianos. Es conocida la relación entre el tabaquismo y la hiperlipidemia,³¹ y el menor tabaquismo en nuestros pacientes con EP puede contribuir a reducir los niveles de lípidos.

Papel de la dopamina y actualización de las investigaciones

Durante la estimulación simpática importante (tal como sucede en el estrés agudo o en el ejercicio físico intenso) se agrega la secreción de dopamina a la de adrenalina y noradrenalina.³²

Tradicionalmente, la dopamina extracerebral ha sido vista como un precursor inactivo de noradrenalina y adrenalina, pero la evidencia creciente sugiere un papel del sistema dopaminérgico en la modulación de la actividad simpático-suprarrenal. La dopamina modula la respuesta simpático al activar los receptores D₂ que inhiben la liberación de adrenalina y noradrenalina de la médula suprarrenal y de las terminaciones nerviosas simpáticas.^{32,33}

Además, los receptores dopaminérgicos D₁ en el músculo liso de los vasos median la vasodilatación y en las células de los túbulos renales incrementan la excreción de sodio.^{34,35} La estimulación dopaminérgica también reduce la biosíntesis de mineralocorticosteroides y su secreción por las suprarrenales,³⁶ y la de renina por los riñones.³⁷ La estimulación de los receptores D₂ reduce la resistencia a la

insulina, la intolerancia a la glucosa y la hiperlipidemia;³⁸ se ha propuesto el agonista dopaminérgico bromocriptina para el tratamiento de la diabetes y la hipercolesterolemia.³⁹ El estímulo de los receptores D₁ y D₂ mediante la administración de levodopa es efectivo para reducir la presión arterial en pacientes hipertensos.⁴⁰

A partir de esta revisión sobre la función de la dopamina periférica, resulta evidente que el tratamiento con levodopa, que genera dopamina periférica, a pesar de los inhibidores de la descarboxilasa periférica de la formulación comercial de la droga,⁴¹ tiene el potencial de alterar el estado metabólico y cardiovascular de los pacientes con EP. Debido a ello realizamos dos estudios adicionales, en el primero consideramos por separado los pacientes con EP que nunca habían recibido levodopa y los comparamos con los primeros controles sin EP, y en el segundo los comparamos con los pacientes con EP que recibían levodopa.

En el primer estudio⁴² comparamos 178 pacientes consecutivos con EP, nunca tratados con levodopa con 533 controles apareados por edad y sexo, hábitos alimentarios e IMC. Encontramos que los niveles de glucemia en ayunas (85.0 vs. 91.5 mg/dl, $p = 0.002$), triglicéridos (134.0 vs. 1510 mg/dl, $p = 0.004$) y lípidos totales (761.0 vs. 828.2 mg/dl, $p = 0.01$) eran significativamente menores en los pacientes con EP que en los controles. El colesterol sérico también era más bajo, aunque no de manera significativa. En los pacientes con EP los casos de diabetes eran significativamente menos frecuentes que en los controles (3.4% vs. 10.9%, $p = 0.007$), como lo fue la hipertensión (15.7% vs. 25.1%, $p = 0.022$) y los antecedentes de tabaquismo (41.6% vs. 55.2%, $p = 0.001$). Interpretamos estos hallazgos como un efecto de la desnervación simpática generalizada y de la insuficiencia del eje hipotálamo-hipofiso-suprarrenal informada en la EP.

En un segundo estudio⁴³ comparamos nuevamente los mismos 178 pacientes con EP, que nunca habían recibido tratamiento con drogas dopaminérgicas, con 305 pacientes que recibían levodopa. Encontramos una menor frecuencia de hipertensión (10.1% vs. 15.7%, $p = 0.046$) y de diabetes (2.3% vs. 34%, $p = 0.039$) y niveles plasmáticos menores de triglicéridos (109.8 vs. 134.0 mg/dl, $p = 0.013$), colesterol total (202.3 vs. 220.4 mg/dl, $p = 0.002$) y de lípidos (706.5 vs. 761.0 mg/dl, $p = 0.05$) en los pacientes con EP tratados con levodopa en comparación con aquellos que nunca habían recibido tratamientos con esa droga. La mayoría de los pacientes sin tratamiento con levodopa comenzaron con esa terapia luego de la evaluación clínica y alrededor del 40% de todos los enfermos (con tratamiento previo con levodopa y sin tratamiento previo) fueron nuevamente ingresados al hospital después de un año de su admisión inicial. En esta segunda internación los pacientes tratados con levodopa previamente a su primer ingreso no presentaban cambios en sus valores de laboratorio, mientras que los enfermos sin levodopa en su primera internación pero con ese tratamiento en su segunda internación, los niveles plasmáticos de colesterol, triglicéridos, y lípidos totales habían descendido y eran próximos a los de los pacientes tratados, a pesar de la duración mas breve y la menor gravedad de la enfermedad. Este resultado demuestra que la dopamina derivada de la levodopa incrementa la depresión de la actividad simpática en EP, lo que reduce aun más la frecuencia de hipertensión, diabetes y dislipidemia.

Nuestro hallazgo de que la levodopa tiene un efecto metabólico y cardiovascular favorable sugiere que la medicación dopaminérgica podría ser de utilidad como tratamiento de los trastornos cardiovasculares.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2009
www.siic.salud.com

Los autores manifiestan que no existen conflictos de intereses ni vínculos financieros reales o potenciales ni patrocinio alguno en relación con este trabajo que puedan motivar parcialidad o conflicto de intereses.

Bibliografía

- Jellinger K. Pathology of parkinsonism. In: Fahn S et al eds. Recent developments in Parkinson's disease. Raven Press, New York, pp. 33-66, 1986.
- Wakabayashi K, Takahashi H. Neuropathology of autonomic nervous system in Parkinson's disease. Eur Neurol 38(Suppl.2):2-7, 1997.
- Goodman LS, Gilman A. The pharmacological basis of therapeutics. Section: Relationship between the nervous and the endocrine system. 11th edition. Brunton LL Ed. McGraw-Hill Press, New York, 2007.
- Nonogaki K. New insights into sympathetic regulation of glucose and fat metabolism. Diabetologia 43(5):393-410, 2000.
- Ahren B. Autonomic regulation of islet hormone secretion—implications for health and disease. Diabetologia 43:393-410, 2000.
- Ahren B, Wierup N, Sundler F. Neuropeptides and the regulation of islet function. Diabetes 55(Suppl.2):98-107, 2006.
- Nijijima A. Neural control of blood glucose level. Jpn J Physiol 36(5):827-41, 1986.
- Attvall S, Fowelin J, von Schenck H, Lager I, Smith U. Insulin resistance in type 1 (insulin-dependent) diabetes following hypoglycaemia—evidence for the importance of beta-adrenergic stimulation. Diabetologia 30(9):691-7, 1987.
- Yamaguchi N. Sympathoadrenal system in neuroendocrine control of glucose: mechanisms

- involved in the liver, pancreas, and adrenal gland under hemorrhagic and hypoglycemic stress. Can J Physiol Pharmacol 70(2):167-206, 1992.
- Jackson PA, Pagliassotti MJ, Shiota M, Neal DW, Cardin S, Cherrington AD. Effects of vagal blockade on counterregulatory response to insulin-induced hypoglycemia in the dog. Am J Physiol 273:1178-88, 1997.
- Fabris SE, Thorburn A, Litchfield A, Proietto J. Effect of parasympathetic denervation of liver and pancreas on glucose kinetics in man. Metabolism 45(8):987-91, 1996.
- Palatini P, Longo D, Zaetta V, Perkovic D, Garbelotto R, Pessina AC. Evolution of blood pressure and cholesterol in stage 1 hypertension: role of autonomic nervous system activity. J Hypertens 24(7):1375-81, 2006.
- O'Donnell L, Owens D, McGee C, et al. Effects of catecholamines on serum lipoproteins of normally fed and cholesterol-fed rabbits. Metabolism 37(10):910-5, 1988.
- O'Meara NM, Devery RA, Owens D, Collins PB, Johnson AH, Tomkin GH. Alterations in cellular cholesterol metabolism following administration of 6-hydroxydopamine to rabbits. Br J Pharmacol 105(2):495-9, 1992.
- Scott LM, Tomkin GH. Cholesterol metabolism: regulatory effects of the vagus in the normal and diabetic animal. Diabetes Res 2(6):313-7, 1985.
- Goldstein DS, Holmes CS, Dendi R, Bruce SR, Li ST.

- Orthostatic hypotension from sympathetic denervation in Parkinson's disease. Neurology 58:1247-55, 2002.
- Camerlingo M, Aillon C, Bottacchi E, et al. Parasympathetic assessment in Parkinson's disease. Adv Neurol 45:267-9, 1987.
- Oka H, Mochio S, Onouchi K, Morita M, Yoshioka M, Inoue K. Cardiovascular dysautonomia in de novo Parkinson's disease. J Neurol Sci 241(1-2):59-65, 2006.
- Goldstein DS. Dysautonomia in Parkinson's disease: neurocardiological abnormalities. Lancet Neurol 2(11):669-76, 2003.
- Senard JM, Rai S, Lapeyre-Mestre M, et al. Prevalence of orthostatic hypotension in Parkinson's disease. J Neuro Neurosurg Psychiatry 63(5):584-9, 1997.
- Barbeau A, Gillo Joffroy L, Boucher R, Novaczynski W, Genest J. Renin-Aldosterone system in Parkinson's disease. Science 165:291-2, 1969.
- Bellomo G, Santambrogio L, Fiacconi M, Scarponi AM, Ciuffetti G. Plasma profiles of adrenocorticotrophic hormone, cortisol, growth hormone and prolactin in patients with untreated Parkinson's disease. J Neurol 238(1):19-22, 1991.
- Carmichael SW, Wilson RJ, Brimjojn WS, et al. Decreased catecholamines in the adrenal medulla of patients with parkinsonism. N Engl J Med 28:254, 1988.
- Paquot N, Schneiter P, Jequier E, Tappy L. Effects of glucocorticoids and sympathomimetics agents on basal and insulin-stimulated glucose metabolism. Clin Physiol 15(3):231-40, 1995.

Determinan el pronóstico y la influencia de la terapia endovesical en la recurrencia del cáncer vesical

Predictive factors and influence of intravesical therapy for recurrence of non-muscle invasive bladder cancer



Jorge García Rodríguez, Columnista Experto de SIIC
Médico Adjunto, Servicio Urología I, Oncología Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, España
Jesús María Fernández Gómez, Médico Urólogo, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, España
Safwan Escaf Barmadah, Médico Urólogo, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, España

Roberto Carlos González Álvarez, Médico Urólogo, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, España
Antonio Jalón Monzón, Médico Urólogo, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, España
Javier Regadera Sejas, Médico Urólogo, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, España
José Luis Martín Benito, Médico Urólogo, Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, España

Abstract

Introduction: We assessed the predictive factors for recurrence of non-muscle invasive bladder cancer, and the effect of intravesical therapy. **Material and Methods:** We examined 419 bladder neoplasms. Univariate and multivariate analyses were done on 24 variables of these bladder neoplasms, and various treatments were assessed. **Results:** There were significant differences in the disease-free interval before recurrence, which was shorter in tumors recurring within 12 months, in multiple tumors (3 or more tumors), and bladder dome cancers. Also, there were statistically significant differences when two homogeneous groups of surgeons were studied. Intravesical instillation therapy increased time to relapse as an independent factor. A significant delay in recurrence was demonstrated when high BCG doses and maintenance treatment were used. **Conclusions:** Independent factors associated with shorter disease-free interval before recurrence were the following: cancer relapse within the first year, multiple tumors, surgical procedure, non-use of bladder washing, treatment with low BCG doses, and induction intravesical therapy vs. maintenance treatment. Intravesical instillations using high BCG doses and BCG maintenance treatment, increased the period of time before relapse.

Key words: superficial bladder cancer, recurrence, intravesical instillation



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

Introducción

Al 70% de los pacientes con cáncer vesical se les diagnostican tumores que no infiltran el músculo, es decir limitados al epitelio vesical (Ta) o a la lámina propia (T1). Luego de la resección transuretral (RTU) entre 50% y 70% recurrirá dentro de los primeros cinco años.

La tendencia a la recurrencia se sitúa en torno del 60% al 90%;¹ para los Ta llega al 50% y para los T1 supera el 70%. Si consideramos el grado, los tumores G1-2 mostrarán tasas de recurrencia cercanas al 50%-60%, mientras que los de alto grado (G3) hasta de un 80%.² Distintos factores influyen sobre la tasa de recurrencia.³⁻⁷ Analizamos estos factores y la influencia de los tratamientos

Resumen

Introducción: Evaluamos, en cuanto a recurrencia, los factores pronósticos en el cáncer vesical no infiltrante de músculo y el efecto de la terapia intravesical. **Material y métodos:** Estudiamos 419 neoplasias vesicales. Realizamos análisis univariados y multivariados sobre 24 variables de estas neoplasias y valoramos distintos tratamientos. **Resultados:** Existieron diferencias significativas en el tiempo libre hasta la recurrencia, que fue menor en los tumores que recurrieron en menos de 12 meses, en los tumores múltiples (3 o más tumores) y de cúpula; además existieron diferencias estadísticamente significativas cuando se estudiaron dos grupos homogéneos de cirujanos. El empleo de instilaciones vesicales incrementó de forma independiente el tiempo hasta la recidiva. Se demostró que la recurrencia se produjo significativamente más tarde cuando se habían empleado dosis altas de BCG y terapia de mantenimiento. **Conclusiones:** Los siguientes factores resultaron independientes para explicar menor tiempo libre hasta la recurrencia superficial: recidiva en el primer año, multiplicidad, técnica quirúrgica, no empleo de lavados intravesicales, tratamiento con dosis bajas de BCG y terapia de inducción frente a mantenimiento. El empleo de instilaciones vesicales, con dosis altas de BCG y terapia de mantenimiento, incrementó de forma independiente el tiempo hasta la recidiva.

Palabras clave: cáncer vesical superficial, recurrencia, instilación endovesical

intravesicales sobre el tiempo libre de enfermedad.^{8,9} Fundamentalmente, valoraremos la terapia con mitomicina C (MMC) y la inmunoterapia con BCG (bacilo de Calmette-Guérin), utilizados ambos en forma de instilación vesical.

Material y métodos

Realizamos un estudio retrospectivo a partir de la base de datos de tumores vesicales no infiltrantes de músculo correspondiente a pacientes del Hospital Universitario Central de Asturias, entre 1987 y 2002. Revisamos 473 tumores de los que 419 fueron útiles para el estudio. Evaluamos 24 variables de cada neoplasia, según sus características y evolución, quedan recogidas en la Tabla 1. Para su clasificación nos basamos en el sistema TNM de 2002.¹⁰

Según nuestro esquema de tratamiento, luego de la RTU utilizamos una instilación de MMC para evitar la implantación celular en pacientes con riesgo bajo y moderado. En función de las características del tumor, iniciamos terapia adyuvante con 81, 54 o 27 mg de BCG con un ciclo inicial

Recepción: 19/7/2008 - Aprobación: 5/12/2008

Primera edición, www.siic.salud.com: 4/6/2009

Enviar correspondencia a: Jorge García Rodríguez, Hospital Universitario Central de Asturias, 33010, Oviedo, España
jgrmed@hotmail.com

de 6 instilaciones y programas de mantenimiento en algunos casos (3 instilaciones quincenales a los 3, 6, 9 y 12 meses). También se utilizó MMC 40 mg con programas de 6 instilaciones semanales, con mantenimiento (1 cada 3 meses hasta 3 años) o sin mantenimiento. En 219 casos (52.3%) se empleó un tratamiento intravesical. La BCG representó el 63.5% de todos los tratamientos (se empleó en el 33.2% del total de pacientes), utilizando 81 mg en 87 casos y dosis más bajas en 52. Se empleó quimioterapia intravesical en 80 pacientes (19.1% del total), fundamentalmente MMC.

Utilizamos el programa SPSS, versión 11. Consideramos significación estadística cuando el valor de p fue menor de 0.05. Utilizamos la prueba de Student para comparar las medias de dos categorías dentro de una misma variable dependiente y el análisis de la varianza (razón F) para com-

parar más de dos medias. Para conocer la existencia de asociación entre variables realizamos tablas de contingencia y la prueba de chi cuadrado de Pearson. El análisis de supervivencia se realizó mediante el método de Kaplan-Meier. Por último, consideramos las variables que fueron significativas en el análisis univariado como covariables en la prueba del modelo de riesgos proporcionales de Cox, con la intención de cuantificar los riesgos relativos (*odds ratio*) e intervalos de confianza (IC) del 95% de recurrencia.

Resultados

Encontramos 223 tumores primarios y 196 recurrentes. En 256 casos (61.1%) encontramos antecedentes de tabaquismo, en 4 (1%) una posible influencia del ambiente laboral. En cuanto al número, en 19.3% de los casos hallamos tumores múltiples (> 3). En la Tabla 2 podemos ver la distribución según estadio y grado.

El tiempo de seguimiento tuvo una mediana de 30 meses. Encontramos recurrencias en 223 pacientes (53.2%), que fueron superficiales en 182 casos (81.6%).

El número de veces que cada tumor había recurrido previamente (sin contar el primario) fue de 2.1 ± 1.67 (1-11); el tiempo de recurrencia previo fue de 20.3 ± 22.03 (2-120) meses. En los tumores que recurrieron, el tiempo libre de enfermedad o tiempo que tarda en recidivar el tumor desde el momento actual, fue de 24.87 ± 24.5 meses (3-120 meses), con una mediana de 12 meses, es decir que casi la mitad recurrieron en una mediana de 1 año.

En el análisis univariado encontramos, en los tumores recurrentes, una asociación significativa entre el sexo y el tiempo de recurrencia previo, siendo en las mujeres 1.8 veces mayor el riesgo de recidiva en menos de 6 meses de la anterior.

Respecto del tiempo hasta la recurrencia, al analizar los posibles factores de riesgo encontramos un menor tiempo en tumores que habían recurrido en menos de 12 meses, múltiples (≥ 3) y tumores de cúpula.

Estudiamos la posible influencia de los distintos cirujanos en la evolución posterior; se estudiaron las curvas de recurrencia de cada urólogo incluido en la serie y se observaron las diferencias significativas descritas. A partir de este dato creamos dos grupos homogéneos donde volvimos a observar estas diferencias (esta variable la definiremos como técnica quirúrgica).

Es importante reseñar que respecto del estadio, grado y presencia de carcinoma in situ no encontramos diferencias significativas en cuanto a recurrencia.

El empleo de instilaciones vesicales aumentó el tiempo hasta la recurrencia. La mediana de tiempo libre de enfermedad en los pacientes que no recibieron tratamiento fue de 18 meses y la de los que lo recibieron fue de 37 meses (Figura 1).

Se demostró que existían diferencias significativas en el tiempo hasta la recurrencia al emplear BCG o quimioterapia, fundamentalmente MMC. La mediana de tiempo en quienes fueron tratados con BCG fue de 75 meses, y de 45 meses si habían recibido quimioterapia intravesical; mientras que la mediana de tiempo de los que no recibieron tratamiento fue de 25 meses (Figura 2).

El empleo de terapia intravesical fue más frecuente en tumores T1 y en los de alto grado. Encontramos que el 86% de tumores de alto grado (G3, Tis o ambos) habían sido sometidos a lavado luego de la RTU vesical, frente a un 50% de tumores de grado II y un 32.5% de grado I. La probabilidad de recibir BCG era 3.5 veces mayor a la de recibir quimioterapia en los tumores Ta-1G3 o Tis (aislado

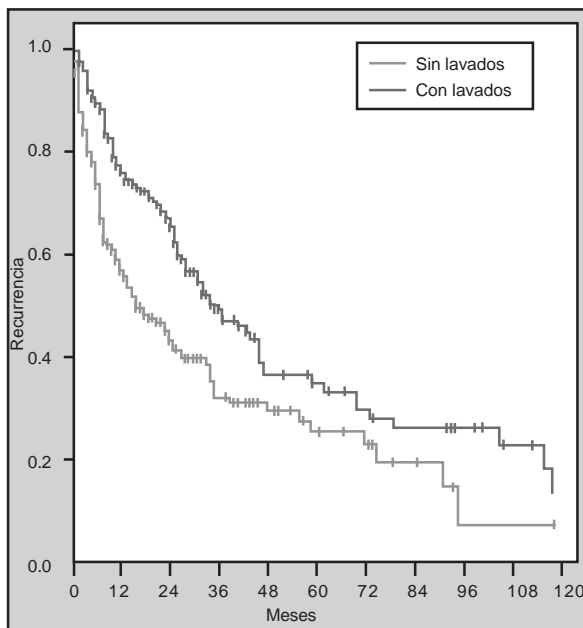


Figura 1. Tiempo hasta la recurrencia según se emplearan o no lavados vesicales tras la RTU, mostrando diferencias significativas ($p < 0.0001$).

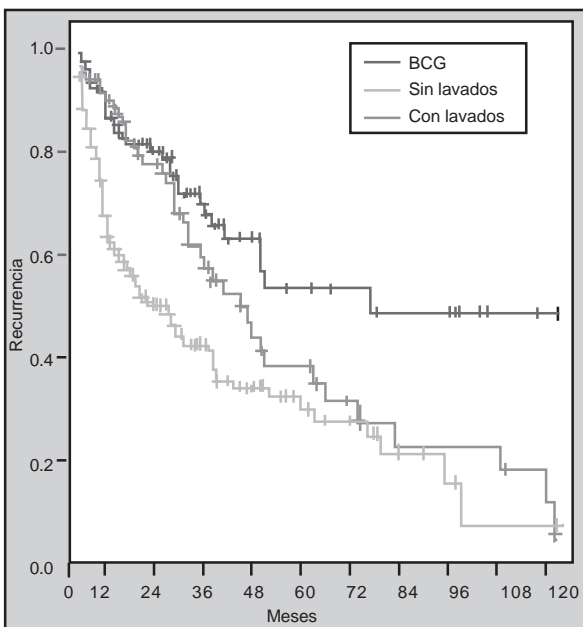


Figura 2. Tiempo hasta la recurrencia según se emplearan BCG, quimioterapia endovesical o no se usaran lavados, mostrando diferencias significativas ($p < 0.0001$).

Tabla 1. Variables en estudio.

| | |
|--|--|
| Tipo | Primario o una recidiva |
| Nº de recidiva | Nº |
| Meses hasta recurrencia actual desde última recidiva | Tiempo libre de enfermedad desde la recurrencia anterior. |
| Tiempo total desde el diagnóstico | Tiempo desde el diagnóstico hasta la recidiva actual. |
| Tratamientos adyuvantes previos | Sí/no |
| Sexo | Varón/mujer |
| Edad | |
| Factores de riesgo | Tabaco/ocupacional/no |
| Tamaño del mayor tumor | ≥ 3cm / < 3 cm |
| Localización | Laterales/fondo-suelo/trígono/uretra prostática cuello/cúpula/papilomatosis |
| Grado | G1/G2/G3 |
| T (estadio tumoral) | Ta/T1/NBPM |
| Cis | Sí/no |
| Lavados | Tratamiento endovesical, tipo y dosis |
| Tipo | Inducción-Mantenimiento |
| Cirujano | |
| Recurrencia | Tumor recurrió o no y si recidiva fue superficial o profunda |
| Tiempo de recurrencia | Tiempo hasta la siguiente recurrencia |
| Recurrencia en tracto urinario superior | Sí/no |
| Recurrencia en grado | Grado en que recurrió |
| Tiempo de seguimiento total | Tiempo transcurrido desde el actual tumor primario/recurrente hasta el final del seguimiento |
| Número de recurrencias posteriores | Número de veces que el tumor recurrió durante su seguimiento. |
| Tiempo de seguimiento libre de enfermedad | Meses sin enfermedad hasta el final del seguimiento |
| Estado actual | Vivo-Fallecido-Perdido |

o asociado). Sin embargo, esta probabilidad se invertía a favor de la quimioterapia en los tumores T1G1-2 y en las neoplasias TaG1-2.

En lo referente a las dosis empleadas de BCG, 72.1% de los pacientes con tumores de alto grado recibieron dosis altas, frente a un 20.2% de tumores T1G1-2. Se comprobó que existían diferencias significativas en el tiempo hasta la recurrencia, con un tiempo mayor en los pacientes que habían recibido dosis altas de BCG, frente a dosis bajas de BCG y a quimioterapia. Se reagruparon en dos grupos para el estudio multivariado, uno de ellos, el de BCG en dosis altas, y el otro, una combinación de tratamiento con BCG de baja dosis quimioterapia o nada, y se comprobó que existían diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.001$) en el tiempo medio libre de enfermedad a favor del grupo de dosis altas de BCG (log rank: 23.73) (Figuras 3A y 3B).

Al estudiar la duración del tratamiento intravesical, la terapia de mantenimiento demostró un mayor tiempo libre de enfermedad, con una mediana de 46 meses frente al tratamiento de inducción, con una mediana de 28 meses (Figura 4).

Empleamos el modelo de riesgo proporcional de Cox para conocer las variables que podrían influir de forma independiente en el tiempo libre de enfermedad; escogimos, por su mayor concreción, el procedimiento por pasos hacia delante (Wald), incluyendo como covariables de estudio aquellas variables que habían mostrado diferencias significativas en el estudio univariado de supervivencia (log-rank).

Al aplicar el modelo de riesgos de Cox los siguientes factores resultaron independientes para explicar menor tiempo libre hasta la recurrencia superficial: recidiva en el primer año, multiplicidad, técnica quirúrgica, no empleo de lavado intravesical, tratamiento con dosis bajas de BCG y terapia de inducción frente a mantenimiento. Basándonos en los riesgos relativos (OR) observamos como factor

claramente protector para la recurrencia el uso de BCG, con un OR < 1 [dosis altas de BCG disminuyen el riesgo de recurrencia, y el resto de factores lo aumentan (OR > 1)] (Tabla 3).

Discusión

El estudio de los factores implicados en la recurrencia y la valoración de los posibles tratamientos adyuvantes centra varios trabajos recientes en tumores vesicales no infiltrantes de músculo. Así, un estudio del grupo CUETO sobre 1 062 pacientes tratados con BCG, concluye que el sexo femenino, la tasa de recurrencia, la multiplicidad y la presencia de carcinoma in situ (Cis) son los factores con más peso en disminuir el tiempo libre de enfermedad.¹¹

De igual modo, observamos que la multiplicidad (3 o más tumores), el tamaño (mayor de 3 cm) y la recurrencia precoz, en los 6 primeros meses, resultaron ser factores independientes favorecedores de una recurrencia más

temprana. Esto coincide con otros estudios, como los de la Asociación Europea de Urología, que consideran, por ejemplo, la alta frecuencia de recurrencias (3 primeros meses) como factor implicado en que el tumor se incluya dentro de los de alto riesgo.¹²⁻¹⁴

La influencia de la técnica quirúrgica, otra variable a considerar según nuestro estudio, se confirma en una revisión de la *European Organisation for Research and Treatment of Cancer* (EORTC), que observó una gran variabilidad en cuanto a la recidiva en la primera cistoscopia de control a los 3 meses, y concluye que la calidad de la resección realizada por diferentes cirujanos podría explicar estas distintas tasas de recurrencia.¹⁵

Tabla 2. Distribución según estadio y grado.

| | Frecuencia | % |
|-------------|------------|-------|
| NBPM | 5 | 1.2 |
| TaG1 | 51 | 12.2 |
| T1G1 | 103 | 24.6 |
| TaG2 | 13 | 3.1 |
| T1G2 | 162 | 38.7 |
| TaG3 | 6 | 1.4 |
| T1G3 | 77 | 18.4 |
| Tis aislado | 2 | 0.5 |
| Total | 419 | 100.0 |

(NBPM: neoplasia de bajo poder de malignidad)

Respecto del grado, los tumores de alto grado (G3) tienen una tendencia a la recurrencia de hasta el 80%.¹⁶ En nuestro estudio el grado no es un factor influyente en la recurrencia, ni siquiera cuando se considera el Cis aislado o asociado. Coincidimos con el trabajo de Millán-Rodríguez, que concluyó que el grado no influye en la recurrencia.¹²

El estadio tumoral representa otra variable pronóstica importante en diversos estudios de carcinoma superficial.⁷ Nosotros no hallamos diferencias significativas en el tiempo libre de enfermedad al considerar este factor.

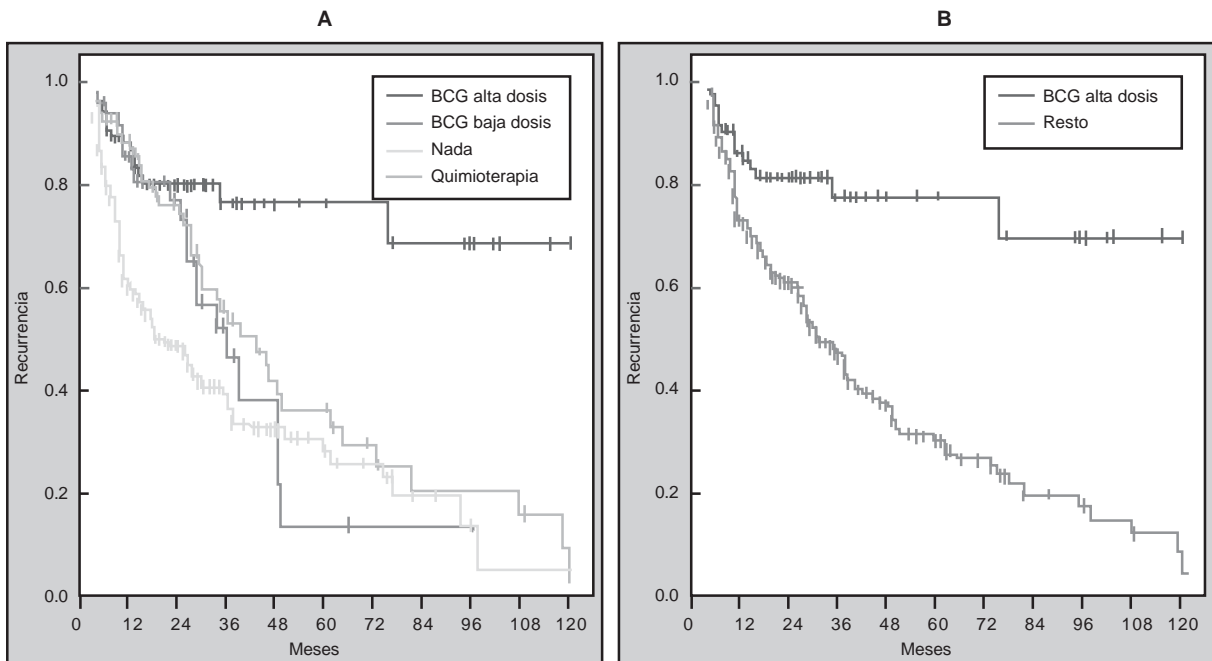


Figura 3. Tiempo hasta la recurrencia según se emplearan BCG a alta o baja dosis, quimioterapia endovesical o no se usaran lavados, mostrando diferencias significativas ($p < 0.0001$) (3A). Se reagruparon en casos que recibieron dosis altas de BCG y el resto, mostrando nuevamente diferencias significativas ($p < 0.001$) (3B).

Otro de los objetivos que nos planteamos en este estudio es valorar el empleo de la terapia intravesical adyuvante y su influencia sobre la recurrencia. Numerosos trabajos se han publicado a este respecto.^{9,13,17-22} En uno de esos trabajos, su autor, Pawinsky, concluye que el empleo de terapia intravesical podría reducir el riesgo de recurrencias,²² este hallazgo ha sido confirmado por otros estudios.²³

En primer lugar consideramos el uso de terapia (MMC) en instilación inmediata luego de la RTU. Estudios como el realizado por la EORTC, con 1 476 pacientes, en el que se compara RTU sola frente a RTU más instilación inmediata de un quimioterápico intravesical, concluyen que con la resección sola se producía una recurrencia del 48.4% frente al 36.7% en los pacientes que recibían una instilación posterior a la cirugía.²⁴ Nuestro grupo está a punto de publicar los resultados del tratamiento con una instilación luego de la RTU con MMC donde se pone de manifiesto un aumento en el tiempo hasta la recurrencia superficial, en coincidencia con otros trabajos publicados.^{25,26}

El empleo de instilaciones vesicales incrementó el tiempo hasta la recurrencia, con diferencias significativas al emplear BCG o quimioterapia, con clara ventaja para la BCG. A estas mismas conclusiones llegan otros estudios como los realizados por Bohle, que demuestran una superioridad a favor de la BCG para la prevención de la recurrencia frente a la MMC.²⁷⁻²⁹

En nuestro estudio, la probabilidad de recibir tratamiento intravesical en tumores de alto grado fue significativamente mayor que la de no recibirla. Además, respecto del tipo de tratamiento, la probabilidad de recibir BCG fue 3.5 veces mayor a la de recibir quimioterapia en tumores de alto riesgo, indicaciones terapéuticas que coinciden con la mayoría de los estudios publicados.^{9,21}

El tiempo de administración, así como la dosis de BCG, es objeto de numerosos estudios. A mayor tiempo de tratamiento, mayor intervalo libre de enfermedad, según nuestros resultados. La terapia de mantenimiento demostró un mayor tiempo libre de enfermedad, frente a la inducción. A esta conclusión se llega igualmente en distintos estudios, como el publicado por Kolodziej y col., que sobre 155 pacientes con tumores de alto riesgo que se

aleatorizaron para recibir RTU sola frente a RTU más terapia de mantenimiento con BCG, halló progresiones en el 23% frente a el 8% de los pacientes.³⁰ Igualmente, el análisis realizado por Griffiths y col., sobre 135 pacientes con Cis divididos en grupos de tratamiento de inducción frente a mantenimiento, llega también a la conclusión de que la terapia de mantenimiento con BCG ofrece los mejores resultados en cuanto a recurrencia en los tumores de alto riesgo.³¹ Andius y col., sobre 236 pacientes con tumor papilar superficial, concluyen que los pacientes con una primera cistoscopia negativa y terapia de mantenimiento con BCG tendrán mayor tiempo libre de enfermedad que aquellos tratados sólo con un curso de inducción.³² De igual forma, Lamm comunica una supervivencia a los 4 años del 86% para el tratamiento con inducción frente al 92% para la terapia con mantenimiento.³³

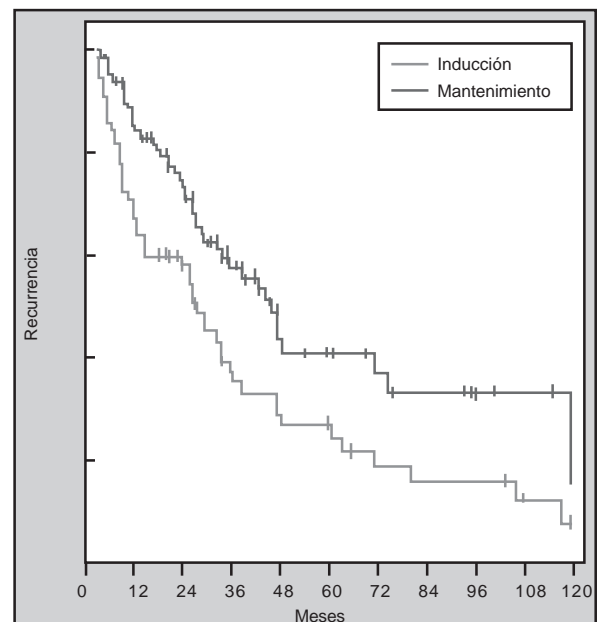
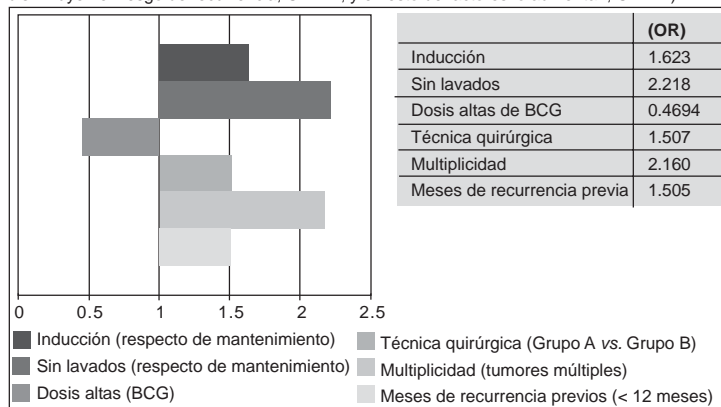


Figura 4. Tiempo hasta la recurrencia según se empleara terapia endovesical con protocolo de inducción (6 semanas) únicamente o con mantenimiento (más de 6 semanas), mostrando diferencias significativas ($p < 0.0035$).

Tabla 3. Variables independientes para la recurrencia en el modelo de riesgo proporcional de Cox, con los *odds ratios* correspondientes y su representación gráfica (dosis altas de BCG disminuyen el riesgo de recurrencia, OR < 1, y el resto de factores lo aumentan, OR > 1).



El uso de dosis altas ha sido un tema de constante discusión. En 2005 se publicaron los últimos resultados, que concluyen que la dosis de 27 mg es tan efectiva como la de 81 mg en la prevención de la progresión en pacientes de alto riesgo.³⁴

Nosotros observamos un tiempo libre de enfermedad mayor en los pacientes que habían recibido dosis altas de BCG (81 mg), frente a los que recibieron dosis bajas y a los que recibieron quimioterapia. La terapia de mantenimiento con BCG sería, además, el tratamiento más adecuado para reducir el riesgo de recurrencia en Cis

y Ta o T1 recurrentes, estos resultados son coincidentes con los de otros estudios como los del SWOG, que recomienda la terapia de mantenimiento.³⁵

Conclusiones

La recidiva previa durante el primer año y la multiplicidad (3 o más tumores) disminuyeron el tiempo hasta la recurrencia superficial. Por otra parte, una técnica quirúrgica apropiada y el empleo de instilaciones vesicales incrementan ese tiempo.

Finalmente, los siguientes factores resultaron independientes para explicar mayor tiempo libre hasta la recurrencia superficial: empleo de lavado intravesical, tratamiento con dosis altas de BCG y terapia de mantenimiento frente a inducción.

La frecuencia de empleo de tratamiento intravesical, en el que se usó fundamentalmente BCG, se incrementó en nuestro estudio de acuerdo con el grado de malignidad.

El porcentaje de pacientes que recibió tratamiento intravesical de mantenimiento fue estadísticamente superior en caso de multiplicidad. Se demostró que la recurrencia se produjo significativamente más tarde cuando se habían empleado dosis altas de BCG (81mg) y terapia de mantenimiento (al menos 1 año).

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2009
www.siic.salud.com

Los autores manifiestan que no existen conflictos de intereses ni vínculos financieros reales o potenciales ni patrocinio alguno en relación con este trabajo que puedan motivar parcialidad o conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Heney NM, Ahmed S, Flanagan MJ y col. Superficial bladder cancer: progression and recurrence. J Urol 130:1083-1086, 1983.
2. Lee R, Droller MJ. The natural history of bladder cancer. Implications for therapy. Urol Clin North Am 27:1-13, 2000.
3. Pagano F, Garboglio A, Milani C, Bassi P, Pegoraro V. Prognosis of bladder cancer. I. Risk factors in superficial transitional cell carcinoma. Eur Urol 13:145-149, 1987.
4. Fujii Y, Fukui I, Kihara K, Tsujii T, Kageyama Y, Oshima H. Late recurrent and progression after a long tumor-free period in primary Ta and T1 bladder cancer. Eur Urol 36:309-313, 1999.
5. Kiemeny LA, Witjes JA, Heijbroek RP, Verbeek AL, Debruyne FM. Predictability of recurrent and progressive disease in individual patients with primary superficial bladder cancer. J Urol 150:60-64, 1993.
6. Ali-El-Dein B, Sarhan O, Hinev A, El-Hil I, Nabeeh A, Ghoneim MA. Superficial bladder tumours: analysis of prognostic factors and construction of a predictive index. BJU Int 92:393-399, 2003.
7. Millán Rodríguez F, Chechile Toniolo G, Salvador Bayarri J, Palou J, Algaba F, Vicente Rodríguez J. Primary superficial bladder cancer risk groups according to progression, mortality and recurrence. J Urol 164:680-684, 2000.
8. Andius P, Damm O, Holmang S. Prognostic factors in patients with carcinoma in situ treated with intravesical bacille Calmette-Guérin. Scand J Urol Nephrol 38:285, 2008.
9. Takashi M, Wakai K, Hattori T, y col. Multivariate evaluation of factors affecting recurrence, progression, and survival in patients with superficial bladder cancer treated with intravesical bacillus Calmette-Guérin (Tokyo 172 strain) therapy: significance of concomitant carcinoma in situ. Int Urol

10. Sobin LM, Witteking Ch. TNM Classification of malignant tumors. 6ª Edición Wiley-Liss, Nueva York, pp. 199-205, 2002.
11. Fernández Gómez J, Solsona E, Unda M, y col. Club Urológico Español de Tratamiento Oncológico (CUETO). Prognostic factors in patients with non-muscle-invasive bladder cancer treated with bacillus Calmette-Guérin: multivariate analysis of data from four randomized CUETO trials. Eur Urol 53:992-1002, 2008.
12. Millán Rodríguez F, Chechile Toniolo G, Salvador Bayarri J, Palou J, Vicente Rodríguez J. Multivariate analysis of the prognostic factors of primary superficial bladder cancer. J Urol 163:73-78, 2000.
13. Oosterlinck W. Guidelines on diagnosis and treatment of superficial bladder cancer. Minerva Urol Nefrol 56:65-72, 2004.
14. Oosterlinck W, Lobel B, Jakse G, Malmström PU, Stöckle M, Sternberg C. Guidelines on bladder cancer. Eur Urol 41:105-112, 2002.
15. Brausi M, Collette L, Kurth K, y col. EORTC Genito-Urinary Tract Cancer Collaborative Group. Variability in the recurrence rate at first follow-up cystoscopy after TUR in stage Ta T1 transitional cell carcinoma of the bladder: a combined analysis of seven EORTC studies. Eur Urol 41:523-531, 2002.
16. Herr HW. Tumor progression and survival of patients with high grade, noninvasive papillary (TaG3) bladder tumors: 15-year outcome. J Urol 163:60-61, 2000.
17. Lamm DL. Efficacy and safety of bacille Calmette-Guérin immunotherapy in superficial bladder cancer. Clin Infect Dis 31:86, 2000.
18. Brake M, Loertzer H, Horsch R, y col. Long-term results of intravesical bacillus Calmette-Guérin therapy for stage T1 superficial bladder cancer. Nephrol 33:41, 2002.

19. Lamm DL, Blumenstein BA, Crissman JD, y col. Maintenance bacillus Calmette-Guérin immunotherapy for recurrent TA, T1 and carcinoma in situ transitional cell carcinoma of the bladder: a randomized Southwest Oncology Group Study. J Urol 163:1124, 2000.
20. Startsev V, Pouline I. Adjuvant therapy in different risk-groups of patients with superficial bladder cancer. Arch Ital Urol Androl 77:93, 2005.
21. Peyromaure M, Guérin F, Amselem-Ouazana D, y col. Intravesical bacillus Calmette-Guérin therapy for stage T1 grade 3 transitional cell carcinoma of the bladder: recurrence, progression and survival in a study of 57 patients. J Urol 169:2110, 2003.
22. Pawinsky A, Sylvester R, Kurth KH y col. A combined Analysis of European Organization for Research and Treatment of Cancer, and Medical Research Council randomized clinical trials for the prophylactic treatment of stage TaT1 bladder cancer. European Organization for Research and Treatment of Cancer Genitourinary Tract Cancer Cooperative Group and the Medical Research Council Working Party on Superficial Bladder Cancer. J Urol 156:1934, 1996.
23. Hisataki T, Miyao N, Nasumori N, y col. Risk factors for multiple intravesical recurrences of superficial bladder cancer. Urology 58:935, 2001.
24. Sylvester RJ, Oosterlinck W, Van der Meijden AP. A single immediate postoperative instillation of chemotherapy decreases the risk of recurrence in patients with stage Ta T1 bladder cancer: a meta-analysis of published-results of randomised clinical trials. J Urol 171:2186, 2004.
25. Clarke NS, Basu S, Prescott S, y col. Chemoprevention in superficial bladder cancer using mitomycin C: a survey of the practice patterns of British urologists. BJU Int 97:716, 2006.

Analizan la incidencia de las hemoglobinopatías estructurales

Incidence of structural haemoglobinopathies in populations of the Iberian Peninsula and Canary Islands



José Manuel Calvo Villas, Columnista Experto de SIIC
Jefe Clínico de Hematología, Servicio de Hematología y Hemoterapia,
Hospital Doctor José Molina Orosa, Arrecife de Lanzarote, España

Abstract

Haemoglobinopathies are the most common, life-threatening, monogenic disorders in the world. Their incidence has experienced an increase over the last 10-15 years, due to the migration of substantial populations from high prevalence foreign countries to low prevalence regions in Spain. The objective of this review was to compile the results of our study on prevalence of congenital haemoglobinopathies in Lanzarote (Canary Islands). It includes a literature review of structural haemoglobinopathies in the Canary Islands and the current incidence of haemoglobinopathies in Spain. An epidemiologic cross-sectional observational investigation was undertaken to study the prevalence of haemoglobinopathies in 2436 pregnant women in Lanzarote. The techniques of primary screening were alkaline haemoglobin electrophoresis. The global prevalence of structural haemoglobinopathies in Lanzarote was 9.44 per thousand. Variant haemoglobin was detected in 23 women and the distribution was as follows: thirteen carriers of haemoglobin S, seven HbC traits, two HbD traits and one «unstable» haemoglobin. Over eighty-two percent of the variant haemoglobins found were from immigrant populations originating in Africa and America. In conclusion, the diagnosis of carriers of structural haemoglobinopathies is of a growing importance in Spain because of increasing migratory flow to the Canary Islands and other Spanish regions from countries where these haemoglobin disorders are prevalent. Given the possibility of starting early prophylactic measures, it seems advisable to initiate programs for screening of neonates, infants and/or pregnant women for congenital haemoglobinopathies to prevent the emergence of severe forms of the disease.

Key words: structural haemoglobinopathies, immigration, prevalence, Spain, Canary Islands



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

Introducción

Las hemoglobinopatías estructurales son trastornos congénitos de la hemoglobina (Hb) con un patrón de heren-

Resumen

Las hemoglobinopatías estructurales se consideran el error monogénico hereditario potencialmente mortal más común en el mundo. En los últimos 10-15 años su incidencia ha aumentado en España debido a la emigración de poblaciones desde zonas de alta prevalencia en el extranjero a otras de baja prevalencia en España. El objetivo de esta revisión ha sido recopilar los resultados de incidencia de hemoglobinopatías estructurales en Lanzarote, realizar una revisión bibliográfica de su prevalencia en las islas Canarias y discutir la incidencia de estos trastornos de la hemoglobina en España. Se realizó un estudio epidemiológico observacional transversal para determinar la prevalencia de hemoglobinopatías en 2436 mujeres gestantes en Lanzarote. El método diagnóstico de tamizaje fue la electroforesis de hemoglobinas a pH alcalino. La prevalencia global de portadores de hemoglobinopatías estructurales fue 9.44 por mil. Se detectó hemoglobinopatía en 23 mujeres y la distribución fue: 13 tenían la variante S heterocigota, 7 eran portadoras de HbC, 2 de HbD y en un caso se halló hemoglobina inestable. Más del 82% de las hemoglobinas variantes correspondían a población inmigrante con origen en África y América. En conclusión, el aumento de la importancia de los portadores de hemoglobinopatías estructurales en España se justifica por el aumento del flujo de inmigración que se recibe en la comunidad canaria y otras regiones españolas desde países donde estas enfermedades son prevalentes. La posibilidad de tomar medidas preventivas tempranas justifica la puesta en marcha de programas de cribado neonatal y de escrutinio de portadores en la población infantil, así como en mujeres gestantes, para prevenir la aparición de las formas graves de la enfermedad.

Palabras clave: hemoglobinopatías estructurales, inmigración, prevalencia, España, Islas Canarias

cia autosómico producido por la síntesis de una cadena de globina estructuralmente anormal.¹ Constituyen las alteraciones monogénicas más frecuentes en el mundo y se producen por mutaciones puntuales, deleciones o inserciones en los genes que codifican las cadenas de globina.² Hasta la actualidad se han descrito unas 800 variantes estructurales de la hemoglobina que en más del 95% consisten en la sustitución de un solo aminoácido. Dependiendo de la naturaleza y la localización del aminoácido sustituido se determinarán cambios en la estabilidad, solubilidad y función (afinidad por el oxígeno)

Recepción: 28/4/2008 - Aprobación: 24/11/2008
Primera edición, www.siicsalud.com: 23/3/2009

Enviar correspondencia a: José Manuel Calvo Villas, Servicio de Hematología y Hemoterapia, Hospital Doctor José Molina Orosa, 35500, Arrecife de Lanzarote, España

jmcvillas@hotmail.com

Agradecimiento: A Stephanie Bent, por la revisión crítica del manuscrito.

de la molécula de hemoglobina que son finalmente responsables de las manifestaciones clínicas de las hemoglobinopatías.³

Las alteraciones estructurales de la hemoglobina constituyen un problema de salud pública en diferentes áreas geográficas de todo el mundo.^{4,5} En la mayoría de ellas, en el estado de portador cursan de forma silente o asintomática, pero en su forma homocigota o doble heterocigota pueden causar una enfermedad grave. Las hemoglobinopatías son enfermedades emergentes en España, con una distribución mundial que varía de unas áreas geográficas a otras. Estudios epidemiológicos demostraron que la distribución mundial de la malaria se superpone con la de las hemoglobinopatías más comunes que afectan a las hemoglobinas S, C y E, originándose una selección natural responsable de su alta prevalencia y de que cada hemoglobinopatía se circunscriba relativamente a una región determinada.⁶ La prevalencia de las hemoglobinopatías en un área geográfica está determinada, además de la distribución de la malaria, por diversos factores como el grado de consanguinidad, origen étnico y aislamiento geográfico. Sin considerar las talasemias, las hemoglobinopatías estructurales en las que se hallan implicadas la Hb S, la Hb C y la Hb E, son las más comunes en el mundo y tienen una localización preferente en el África tropical y subtropical, la península arábiga, India y América Central en el caso de la Hb S; la Hb C en el África occidental, y la Hb E en el sudeste asiático.

Hemoglobinopatías estructurales e inmigración

La inmigración es uno de los cambios sociales de mayor entidad que se han producido en España en los últimos años como consecuencia de la globalización de los mercados de trabajo y el desarrollo económico. A partir de finales de la década de 1980 y principios de 1990 se ha producido una importante inmigración a España y a otros países europeos occidentales, de habitantes de regiones menos desarrolladas del planeta como el África subsahariana y el Magreb (21%), Iberoamérica (30%), sudeste asiático (6%) y el este de Europa (3%). El 65% de los ciudadanos extranjeros residentes en España con tarjeta de residencia se distribuye en las comunidades autónomas de Cataluña, Madrid, Valencia y Andalucía.⁷ El carácter fronterizo del archipiélago ha convertido a la comunidad canaria en la quinta con mayor número de población inmigrante residente.⁷

Todos estos cambios étnicos favorecen una gran heterogeneidad de hemoglobinopatías y su aparición en poblaciones carentes de ellas o cuya frecuencia era muy baja antes del fenómeno migratorio.^{6,8} Una consecuencia previsible del fenómeno migratorio ha sido el aumento de la prevalencia de los trastornos hereditarios de la hemoglobina y un mayor número de casos diagnosticados en España en pacientes inmigrantes. Sin embargo, la cuantificación de la prevalencia de las hemoglobinopatías es difícil por la condición ilegal en que se halla la mayor parte de las personas inmigradas, su movilidad geográfica (al utilizar España como puerta de entrada hacia otros países de la Unión Europea) y la falta de programas de salud que incluyan un escrutinio de hemoglobinopatías en la mayoría de las comunidades españolas. Por todo ello, en España no existe un gran número de estudios sobre la incidencia y prevalencia de las hemoglobinopatías después del período de afluencia masiva de inmigrantes. Esta nueva realidad social favorece la asociación de varias alteracio-

nes de la hemoglobina en un mismo individuo y la modificación de la expresión fenotípica de ambas como la asociación de hemoglobinopatía S y alfafalasemia, que se observa hasta en un 35%-54% de los casos.⁹

Hemoglobinopatías estructurales en España

En España, pese a constituir una región geográfica cuyas características raciales han sido fruto de la emigración de numerosos pueblos que a lo largo de los siglos han colonizado la península, se ha encontrado una baja incidencia de hemoglobinopatías estructurales.⁸ En 1986, el Grupo de Estudio de Hemoglobinopatías y Talasemias (GEHBTA) recogió las tasas de prevalencia de la betatalasemia heterocigota de la mayoría de regiones españolas, con una distribución heterogénea entre las diferentes autonomías.¹⁰ España no dispone en la actualidad de un registro nacional oficial de las hemoglobinopatías estructurales en niños ni en adultos. Sin embargo, tras la explosión de la inmigración masiva se han realizado diversos estudios de prevalencia de hemoglobinopatías estructurales en comunidades como Cataluña¹¹⁻¹³ y Madrid.¹⁴

Las tasas de prevalencia han mostrado ligeras diferencias en las series publicadas antes de la era de la inmigración, con una distribución irregular que varía entre 0.138% en Barcelona, con 3 600 muestras,¹⁵ hasta 1.17% en neonatos de la comunidad de Madrid,⁶ que es la mayor tasa de prevalencia descrita en la población residente en España, ligeramente superior a la registrada en individuos gitanos de Granada, que fue del 0.965%.¹⁶ En otros estudios publicados sobre sangre de cordón umbilical utilizando técnicas electroforéticas como método de tamizaje, la incidencia de hemoglobinopatías estructurales fue del 1.25 por mil en población no gitana de Granada,¹⁶ de 1.47 por mil en la provincia de Cáceres,¹⁷ y de 1.39 por mil en Cádiz.¹⁸ Las variantes más frecuentemente observadas en estos estudios han sido Hb S heterocigota, Hb Lepore, Hb Hofu, Hb D Punjab heterocigótica, Hb C heterocigótica y otras.^{8,15-19}

En España, los escrutinios de hemoglobinopatías estructurales en sangre de cordón de neonatos,^{6,15-18} plantean algunos problemas metodológicos para la detección de hemoglobinas variantes en recién nacidos prematuros y también en la cuantificación de la HbA₂ que suele ser indetectable en la sangre de cordón en los primeros días de vida y hace necesario, en algunos casos, una nueva extracción sanguínea a las dos o tres semanas del primer análisis para determinar adecuadamente el porcentaje de HbA₂ y fetal.^{20,21} En los programas de cribado de hemoglobinopatías que se han realizado de forma sistemática en neonatos en Extremadura,²² en la comunidad de Madrid^{6,20,21} y en Galicia se ha emitido un informe favorable sobre la relación costo-efectividad del cribado selectivo de hemoglobinopatías en poblaciones con mayor riesgo.²³

Hemoglobinopatías estructurales en la comunidad canaria

El archipiélago canario ha sido punto de destino de la inmigración cuyo origen geográfico ha ido cambiando en función de las relaciones económicas y políticas que a través del tiempo se han ido estableciendo entre los habitantes de las islas y el exterior. Aunque disponemos de datos orientativos, actualmente no hay estudios en la comunidad canaria que hayan analizado la prevalencia de las hemoglobinopatías en las islas.

En la Comunidad Canaria un estudio en adultos de origen hindú residentes en Gran Canaria mostró una preva-

Tabla 1. Características de las 29 mujeres gestantes portadoras de hemoglobinopatías estructurales y talasemias.

| | Total hemoglobinopatías (n = 29) | | Betatalasemias (n = 6) | | Hemoglobinopatías estructurales (n = 23) | | Hemoglobinopatías estructurales | | |
|----------------------------------|-------------------------------------|--------|---------------------------|--------|---|--------|---------------------------------|--------------------|--------------------------|
| | | | | | | | Hemoglo- bina S | Hemoglo- bina C | Hemoglo- bina D/otras |
| | n | % | n | % | n | % | n | n | n |
| Raza o etnia | | | | | | | | | |
| Caucásica | 9 | 31.03% | 5 | 83.33% | 4 | 17.39% | 2 | 2 | - |
| Negra/Negroide | 14 | 48.27% | - | - | 14 | 60.86% | 9 | 4 | 1 |
| Magrebí | 4 | 13.79% | 1 | 16.66% | 3 | 13.04% | 1 | - | 2 |
| Indígena americano | 2 | 6.89% | - | - | 2 | 8.69% | 1 | 1 | - |
| Localización geográfica | | | | | | | | | |
| Canarias | 6 | 20.68% | 4 | 66.66% | 2 | 86.95% | - | 2 | - |
| Lanzarote | 5 | | 4 | | 1 | | - | 1 | - |
| Fuerteventura | 1 | | - | | 1 | | - | 1 | - |
| España peninsular | 2 | 6.89 | - | - | 2 | 8.69 | 2 | - | - |
| Cádiz | 2 | | - | | 2 | | 2 | - | - |
| África | 8 | 57.58% | 1 | 16.66% | 7 | 30.43% | 5 | - | 2 |
| Marruecos | 4 | | 1 | | 3 | | 1 | - | 2 |
| Cabo Verde | 1 | | - | | 1 | | 1 | - | - |
| Guinea | 1 | | - | | 1 | | 1 | - | - |
| Bissau | 1 | | - | | 1 | | 1 | - | - |
| Nigeria | 1 | | - | | 1 | | 1 | - | - |
| Senegal | 1 | | - | | 1 | | 1 | - | - |
| América | 13 | 44.82% | 1 | 16.66% | 12 | 52.17% | 6 | 5 | 1 |
| Argentina | 1 | | 1 | | - | | - | - | - |
| Ecuador | 1 | | - | | 1 | | 1 | - | - |
| Belice | 1 | | - | | 1 | | 1 | - | - |
| Colombia | 4 | | - | | 4 | | 1 | 3 | - |
| Republica Dominicana | 4 | | - | | 4 | | 1 | 2 | 1 |
| Cuba | 2 | | - | | 2 | | 2 | - | - |
| Prevalencia (‰) | 11.90 | | 2.46 | | 9.44 | | 5.33 | 2.87 | 1.23 |
| Edad media y rango (años) | 28.5 (18-36) | | 29.3 (18-35) | | 27.8 (18-36) | | 27.8 (18-36) | | |

lencia de betatalasemia del 10.5%,²⁴ la mayor tasa registrada hasta el momento en España. La tasa de prevalencia de las hemoglobinopatías estructurales en Gran Canaria fue 0.27%, superior a los resultados publicados en diferentes zonas del territorio español hasta 1992.²⁵ La mayor incidencia de hemoglobinopatías en Canarias se atribuyó a la mezcla de inmigrantes europeos originarios de España, Portugal, Italia y Francia con una población nativa de origen desconocido (guanches) y con un gran número de individuos africanos de raza negra que llegaron como esclavos al archipiélago en los siglos XVI y XVII.²⁵

Los escasos datos publicados sobre hemoglobinopatías en Canarias y el aumento progresivo de la inmigración en los últimos años desde países con altas tasas de hemoglobinopatías hacia esta comunidad autónoma nos llevaron a diseñar un estudio epidemiológico observacional transversal en el área sanitaria de Lanzarote para conocer su incidencia real y hacer posible la detección de portadores en un grupo de riesgo como la población de mujeres gestantes.²⁶ El objetivo sería proporcionar un correcto asesoramiento genético y prevenir la aparición de formas graves de la enfermedad debido al cambio en la prevalencia y en las características moleculares de estas enfermedades como consecuencia del fenómeno de la inmigración.

De noviembre 2002 a septiembre 2004 se estudiaron de forma consecutiva las 2 436 mujeres gestantes que acudieron a la revisión periódica realizada en la consulta de Obstetricia durante el primer trimestre de la gestación en el Hospital General de Lanzarote.²⁶

En nuestro caso, y siguiendo la experiencia publicada por otros grupos,^{27,28} hemos preferido un programa de cribado de portadores de hemoglobinopatías entre mujeres gestantes, ofrecer consejo genético y establecer el diag-

nóstico prenatal en los casos de parejas en riesgo de que el feto esté afectado por la forma homocigota o doble heterocigota combinada de hemoglobinopatías estructurales graves como la anemia falciforme. La técnica para el escrutinio de las hemoglobinas variantes ha sido la electroforesis de hemoglobina en agar celulosa a medio alcalino, utilizada por su simplicidad y costo reducido, aunque es muy laboriosa en lo referente a su realización. Presenta cifras de sensibilidad del 91% y de especificidad del 95%. La presencia de una banda de migración anómala en la electroforesis de hemoglobinas a pH alcalino era suficiente para realizar una electroforesis en agar citrato a pH ácido, el isoelectroenfoque analítico en gel de poliácridamida y la cromatografía líquida de alta resolución (HPLC).^{29,30} La HPLC mejora los resultados en sensibilidad y especificidad de las electroforesis de hemoglobinas hasta un 99% con una mayor rapidez aunque con un costo económico mayor.³⁰ La utilización restrictiva y secuencial de estas técnicas diagnósticas ha identificado las hemoglobinas variantes con un menor costo económico y una utilización más racional de nuestros recursos, aunque el empleo de la HPLC de cadenas de globina de sangre en fase inversa ha sido propugnado como un método mejor que los métodos electroforéticos en el cribado de las hemoglobinopatías estructurales.⁶

Tomando en consideración las recomendaciones internacionales³¹ y la experiencia de otros grupos^{20,21,32} hemos incluido en el estudio de las hemoglobinopatías a todas las mujeres gestantes residentes en la isla sin seleccionar grupos de riesgo por origen geográfico, raza o pertenencia a grupos poblacionales con mayor prevalencia de hemoglobinopatías. Algunos artículos publicados por grupos europeos propugnan la importancia del cribado se-

lectivo en población de alto riesgo de drepanocitosis en razón de la raza o etnia^{33,34} o en población inmigrante del África subsahariana.¹¹

Lanzarote tiene una proporción relativamente alta de población de etnias y razas con origen en zonas con alta prevalencia de hemoglobinopatías, lo que haría el escrutinio universal rentable en cuanto a su costo.^{31,35} Un aspecto negativo de los programas de detección de enfermedades en gestantes es la ansiedad que puede aparecer en estas mujeres al conocer la posibilidad de transmitir una enfermedad genética grave al feto. Los resultados del escrutinio los comunicamos a la pareja en el menor tiempo posible para intentar no causar inquietud a los padres.

En la Tabla 1 se presentan los datos de las mujeres gestantes portadoras de hemoglobinopatías estructurales y talasemias, las tasas de prevalencia global y por hemoglobinopatías, la distribución según el origen familiar y las mutaciones moleculares en las portadoras de betatalasemia. Las muestras con una banda de migración anómala en la electroforesis de hemoglobina correspondían con 13 casos a Hb S heterocigota, lo que supone una prevalencia de rasgo falciforme de 5.33 casos por mil mujeres gestantes; 7 fueron portadoras de Hb C, con una prevalencia de 2.87 por mil; 2 casos de Hb D, con prevalencia del 0.82 por mil, y un caso de Hb inestable que no se pudo identificar al aplicar el algoritmo diagnóstico. La prevalencia de hemoglobinopatías en mujeres gestantes en el área sanitaria de Lanzarote fue del 11.90 por mil, de las cuales 2.46 por mil correspondían a betatalasemias heterocigotas y 9.44 por mil a hemoglobinopatías estructurales. La incidencia global de hemoglobinopatías estructurales fue de 1 caso cada 106 mujeres gestantes analizadas y una incidencia de la forma heterocigota de la anemia falciforme de 1/187 gestantes.²⁶

La prevalencia de las hemoglobinopatías en Lanzarote fue algo superior a las publicadas en otras zonas de España analizando sangre de cordón de neonatos^{6,11,18-21,30,36} y en donantes de sangre,²⁵ cuyos resultados se muestran en la Tabla 2. Todos estos trabajos realizados en zonas de España colonizadas durante su historia por pueblos de diferentes etnias tienen en común una baja incidencia de hemoglobinopatías y talasemias en relación con otras series que incluyen individuos procedentes de países de la cuenca mediterránea, de Oriente próximo con población árabe, o de distintas zonas de África.

Un estudio reciente realizado en Madrid⁶ analizó una población con un número alto de neonatos hijos de inmigrantes y obtuvo una incidencia de hemoglobinopatías de 1.17%, ligeramente superior a lo obtenido en Lanzarote, que también incluía población inmigrante. La hemoglobina variante más detectada en Lanzarote ha sido la Hb S heterocigota, en 13 casos, lo que coincide con lo publicado por el resto de grupos españoles, con la excepción de la zona del delta del Ebro,³⁶ que presenta una mayor frecuencia de la hemoglobina variante Hb F Catalonia. La siguiente hemoglobinopatía en frecuencia ha sido la Hb C heterocigota en 7 casos, 2 eran una hemoglobinopatía D y uno corresponde a una hemoglobina inestable no identificada. Es interesante señalar que de los 23 casos de hemoglobinopatías estructurales, 19 se detectaron entre inmigrantes y solamente 4 pertenecían a la etnia hispana.

La prevalencia de betatalasemia heterocigota en las embarazadas de Lanzarote es algo inferior al promedio en España, de 0.4%³⁷ y fue también más de tres veces inferior a la tasa de 0.81%³⁸ comunicada en mujeres gestantes en la provincia de Huelva. El origen familiar de la mayoría de portadoras de betatalasemia (66%) era la isla de Lanzarote, a diferencia de las mujeres con hemoglobinopato-

Tabla 2. Estudios de prevalencia de las hemoglobinopatías estructurales en España.

| Autor y año | Localización geográfica | Tipo de estudio | Tamaño muestral | Prevalencia global (‰) | Prevalencia de Hb variantes (‰) | | Prevalencia de HbS (‰) | Población |
|-----------------------------------|-------------------------|-----------------|-----------------|------------------------|---------------------------------------|----------------------|--------------------------------------|-------------------|
| | | | | | | | | |
| Baiget ¹⁵ (1981) | Barcelona | Transversal | 3 600 | 1.38 | 1 β 4 γ | 0.27 1.11 | 0.27 | Neonatos |
| De Pablos ¹⁶ (1987) | Granada | Transversal | 9 977 | 1.25 | 2 α 8 β 3 γ | 0.2 0.8 0.3 | 0.18 | Neonatos |
| Martín Nuñez ¹⁷ (1998) | Norte de Cáceres | Transversal | 2 818 | 2.4 | 7 β | 2.48 | 0.10 | Población escolar |
| Font ³⁶ (1992) | Delta del río Ebro | Transversal | 2 206 | 2.2 | 1 β 4 γ | 0.45 1.81 | 0 | Neonatos |
| Malcorra ²⁵ (1994) | Gran Canaria | Transversal | 40 192 | 2.7 | 100 β 6 α | 2.54 0.16 | 1.42 | Población sana |
| Gómez-Chiar ²⁴ (2003) | Barcelona | Serie de casos | 22 | - | 22 β | - | - | Neonatos |
| Dulin ²⁰ (2003) | Madrid | Transversal | 29 253 | 3.3 | 92 β 3 γ 2 Otras | 3.06 0.14 0.14 | 0.17 homocigoto 2.40 heterocigoto | Neonatos |
| Cabot ¹¹ (1998) | Mataró | Transversal | 82 | 10.98 | 9 β | 10.98 | 1.22 homocigoto | Neonatos |
| González ⁶ (2002) | Madrid | Transversal | 1 200 | 11.7 | 11 α 3 b 3 γ | 9.19 2.51 2.51 | 5 | Neonatos |
| Risueño ¹⁸ (1995) | Cádiz | Transversal | 15 789 | 1.39 | 23 β 1 Otras | 1.33 0.06 | 0.04 | Neonatos |
| Calvo-Villas ²⁶ (2005) | Lanzarote | Transversal | 2 436 | 9.44 | 22 β 1 Hb inestable | 9.03 0.4 | 5.33 | Mujeres gestantes |

patías estructurales, que eran mayoritariamente de población inmigrante de países africanos y americanos. La alteración molecular más prevalente en los portadores de betatalasemia fue la mutación del codón 39 (C!T) que es también la más frecuente descrita en las regiones del Levante español y en las islas Baleares.³⁷

La aplicación de programas de detección de hemoglobinopatías en mujeres gestantes y los datos obtenidos en la población inmigrante han permitido la identificación de diversos tipos de hemoglobinopatías, la aplicación de las medidas profilácticas en la población de riesgo y el asesoramiento genético a las familias afectadas. Un problema adicional con la población procedente de la inmigración para la puesta en práctica de programas de detección de hemoglobinopatías es su desconocimiento del funcionamiento del sistema sanitario y la dificultad idiomática de gran parte de estos individuos.³⁹ La situación administrativa irregular de algunas mujeres no fue inconveniente para el escrutinio previo al parto; sin embargo, el seguimiento posterior fue errático y no pudo garantizarse la efectividad del asesoramiento genético en la totalidad de portadoras de hemoglobinopatías.

Conclusiones

En este artículo hemos revisado los estudios que existen en España sobre la prevalencia de hemoglobinopatías estructurales en diferentes regiones, con especial atención a la isla de Lanzarote. Los resultados de los trabajos realizados tras los fenómenos migratorios confirman que el no-

table incremento de la prevalencia de las enfermedades hereditarias de la hemoglobina está relacionado con el aumento exponencial de la inmigración en los últimos años en España.^{12,14,21,26} La mayoría de las hemoglobinopatías estructurales detectadas en las mujeres gestantes residentes en Lanzarote correspondían a población inmigrante de países en vías de desarrollo con una alta prevalencia de estas enfermedades. Por ello, los resultados de Lanzarote representan una aproximación a la situación de las hemoglobinopatías estructurales en un área con un alto porcentaje de población inmigrante y puede servir como referencia para otras comunidades que acojan un número alto de individuos procedentes de la inmigración.

En nuestra opinión, y aunque el estudio de las hemoglobinopatías puede realizarse sistemáticamente de forma universal o sólo en poblaciones de riesgo,^{35,40} la puesta en marcha de campañas de detección de hemoglobinopatías estructurales en grupos de riesgo como neonatos,⁴¹ escolares¹⁷ o mujeres gestantes^{26,28} en comunidades receptoras de una alta tasa de población inmigrante se ha demostrado eficaz, costo-efectiva y necesaria para el asesoramiento genético y prevenir las formas graves o tratarlas de forma temprana en comunidades de mayor afluencia de personas procedentes de la inmigración. Por último, es posible que el registro sistemático de estos pacientes suponga un mejor conocimiento de la epidemiología de las hemoglobinopatías y las talasemias que nos permita afrontar mejor este problema emergente de la atención sanitaria en España.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2009
www.siic.com

El autor manifiesta que no existen conflictos de intereses ni vínculos financieros reales o potenciales ni patrocinio alguno en relación con este trabajo que puedan motivar parcialidad o conflicto de intereses.

Bibliografía

- Weatherall DJ, Clegg JB. The thalassaemia syndromes. 3ª ed. Oxford: Blackwell, 1981.
- Huisman THJ. The structure and function of normal and abnormal haemoglobins. Baillier Clin Haematol 6:1-30, 1993.
- Hardison RC, Chui DH, Giardine B, y col. HbVar: A relational database of human haemoglobin variants and thalassaemia mutations at the globin gene server. Hum Mutat 9:225-233, 2002.
- Bunn HF, Forget BG. Haemoglobin: molecular, genetic and clinical aspects. Filadelfia: WB Saunders, 1986.
- Modiano G, Morpurgo G, Terrenato L, et al. Protection against malaria morbidity: near fixation of the alpha thalassaemia gene in Nepalese population. Am J Hum Genet 48:390-397, 1991.
- González FA, Hojas R, Ropero P, Villegas A. Aumento de la incidencia de hemoglobinopatías estructurales y talasemias en España. Haematologica 87(Supl.1):368-372, 2002.
- Extranjeros con tarjeta o autorización de residencia en vigor a 31 de diciembre de 2007. Ministerio de trabajo y asuntos sociales. Secretaría de estado de inmigración y emigración. Accesible en http://extranjeros.mtas.es/es/general/DatosEstadisticos_index.html.
- Villegas A. Haemoglobinopathies in Spanish and emigrant population. An Med Interna 23:203-205, 2006.
- González AF, Blázquez C, Ropero P, y col. Asociación de hemoglobinopatía S y -talasemia. Análisis de 45 casos. Med Clin 124:726-729, 2005.
- Baiget M. Structural haemoglobinopathies in Spain. Sangre (Barc) 30:899-904, 1985.
- Cabot Dalmau, Casado Toda M, Barberán Pérez J, y col. Screening neonatal de drepanocitosis en el Consorci Sanitari de Mataró. Justificación y primeros resultados. An Esp Pediatr 49:157-160, 1998.
- Mañú-Pereira MM, Maya A, Cararach V, y col. Cribado neonatal de hemoglobinopatías y déficit de glucosa-6 fosfato deshidrogenasa en Cataluña. Estudio piloto en población anónima relacionada. Med Clin (Barc) 126:281-285, 2006.
- Hernández JA, Bosch MA, Sauca G, y col. Hematología e inmigración. Impacto de la inmigración africana subsahariana en la práctica. Haematologica 87:373-377, 2002.
- Joyanes B, Moro M, Ropero P, Briceño O, Dulin E, Villegas A. Cribado de hemoglobinopatías en una cohorte de recién nacidos en la Comunidad de Madrid. Med Clin (Barc) 126:290-292, 2006.
- Baiget M, Del Río E, Domenech M, Casals T, Bozzo M, Gimferrer E. Escrutinio de hemoglobinopatías en sangre de cordón umbilical. Biol Clin Hematol 3:251-256, 1981.
- De Pablos JM. Hemoglobinopatías estructurales en España. Biol Clin Hematol 10:5-15, 1988.
- Martín G. Hemoglobinopatías estructurales en Extremadura. Hematology 83(Suppl 1):419-423, 1988.
- Risueño C, Castro JM, Villegas A, y col. Las hemoglobinopatías en la Bahía de Cádiz. Sangre 40:233, 1995.
- Martín Núñez G, Ramos Fernández de Soria R, Fernández Galán MA, y col. Campañas de detección de hemoglobinopatías y talasemias en la población escolar del Norte de Extremadura. Sangre 40:459-464, 1995.
- Dulin Iniguez E, Cantalejo López MA, Cela de Julián ME, Galarón García P. Detección precoz neonatal de anemia falciforme y otras hemoglobinopatías en la Comunidad Autónoma de Madrid. Estudio piloto. An Pediatr (Barc) 58:146-155, 2003.
- Cela de Julián E, Dulín Iniguez E, Guerrero Soler M, y col. Evaluation of systematic neonatal screening for sickle cell diseases in Madrid three years after its introduction. An Pediatr (Barc) 66:382-386, 2007.
- Dirección General de la Salud Pública de Extremadura. Programa de detección precoz de minusvalías, 2003.
- Ruano Raviña A, Jato Díaz. Cribado neonatal de hemoglobinopatías. Santiago de Compostela: Servicio Galego de Saúde, Axencia de Avalación de Tecnoloxías Sanitarias de Galicia, avalia-t; 2004. Serie Avaliación de tecnoloxías. Informes de evaluación INF2004/004.
- Malcorra JJ, Balda MI, Campo C, Mataix R, Molero T, Castro E. Hemoglobinopatías y talasemias en la colonia hindú afincada en las islas canarias. Sangre 38:342, 1993.
- Malcorra Azpiza JJ. Hemoglobinopatías estructurales en Canarias. Haematologica 83(Supl.1):413-419, 1998.
- Calvo-Villas JM, Zapata Ramos MF, Cuesta Tovar J, y col. Prevalencia de hemoglobinopatías en mujeres gestantes en el área sanitaria de Lanzarote. An Med Interna (Madrid) 23:206-212, 2006.
- Hendy J. Prevention of thalassaemia in Australia. Southeast Asian J Trop Med Public Health 30(Supl.2):94-96, 1999.
- Sanchaisuriya K, Fucharoen S, Fucharoen G, y col. A reliable screening protocol for thalassaemia and haemoglobinopathies in pregnancy: an alternative approach to electronic blood cell counting. Am J Clin Pathol 123:113-118, 2005.
- Eastman JW, Wong R, Liao CL, Morales DR. Automated HPLC screening of newborns for sickle cell anemia and other haemoglobinopathies. Clin Chem 42:704-710, 1996.

Utilidad de los macrólidos en las enfermedades respiratorias crónicas

Use of macrolides in chronic respiratory disease

(especial para SIIC © Derechos reservados)

«Los macrólidos se han usado desde hace años con el objetivo de lograr efectos antiinflamatorios beneficiosos en pacientes con distintas patologías.»

Entrevista exclusiva a

Ricardo Jorge Gené

Profesor Adjunto de Medicina Interna

Médico Neumólogo Universitario

Jefe de la División Neumonología del Hospital de Clínicas José de San Martín, Director de la Carrera de Médico Especialista en Neumonología y de la Residencia Universitaria de Neumonología del Hospital de Clínicas José de San Martín, Buenos Aires, Argentina

SIIC: *En los últimos años se ha revalorizado la importancia de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) como problema de salud pública. ¿Cuáles son los motivos de este cambio?*

RJG: La EPOC ha sido denominada por los especialistas en epidemiología como la epidemia del siglo XXI. En el mundo entero se asiste a un aumento significativo del número de enfermos con este diagnóstico. En muchos países del mundo desarrollado se ha incrementado la mortalidad por esta enfermedad de manera incesante en las últimas décadas, la OMS estima que pasará a ser la tercera causa de muerte en el año 2020. Las causas de estos hechos se deben a varios factores y la razón fundamental es el gran número de fumadores de ambos sexos. Como consecuencia de este hábito y como ocurre con otras afecciones, en especial las enfermedades cardiovasculares, asistimos actualmente a un incremento en el número de mujeres con EPOC.

SIIC: *¿Cuál es la prevalencia de pacientes con EPOC y qué lugar ocupa la enfermedad entre las causas más frecuentes de mortalidad en el mundo y en la Argentina?*

RJG: Esta enfermedad requiere una exposición prolongada al agente causal, en este caso el tabaquismo es por lejos el más importante y, en virtud del aumento de la supervivencia promedio de la población general, se observa un incremento muy marcado de la prevalencia de EPOC en edades avanzadas. Durante años se consideró una prevalencia promedio de 8% en la población general y que entre el 10% y el 15% de los sujetos fumadores presentarán esta enfermedad. Sin embargo, y por las razones señaladas previamente, hay cifras de más del 30% de prevalencia de EPOC en personas mayores de 70 años.

No hay duda alguna de que estamos ante un verdadero problema de salud en el mundo. En cinco ciudades mayores de nuestro continente (México DF, Caracas, San Pablo, Montevideo y Santiago de Chile) se evaluó con una excelente metodología la prevalencia de EPOC en adultos mayores de 40 años. Las cifras fueron diferentes en las ciudades estudiadas con un promedio de más de 16% de prevalencia global, con porcentajes inferiores en México y mayores en Montevideo y Santiago de Chile. En la Argentina se trata de una enfermedad frecuente, con una prevalencia a los 50 años de alrededor del 10% de los adultos (no hay buenos estudios de prevalencia en nuestro medio), que aumenta con la mayor exposición al tabaco y con la mayor edad.

SIIC: *¿Cuáles son los aspectos clínicos salientes de la EPOC?*

RJG: Esta afección tiene una característica cardinal en su cuadro clínico que son las exacerbaciones o empeoramientos más o menos agudos conocidos como exacerbaciones de la EPOC. Estas se definen como una modificación del cuadro clínico habitual en que las oscilaciones sintomáticas diarias habituales, en forma más o menos brusca, se hacen más intensas con incremento de la disnea, de la tos y de la expectoración, o ambas, con cambios en la características del esputo, con modificaciones de las secreciones que se tornan no sólo más abundantes sino también mucopurulentas o francamente purulentas. Puede exacerbarse toda la sintomatología o sólo alguno de los síntomas, y cuanto mayor es el número de éstos mayor es la gravedad de ese episodio y peor el pronóstico.

SIIC: *¿Cuál es el método de diagnóstico por excelencia?*

RJG: La evaluación requiere diferentes parámetros, pero el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEF₁) es un indicador de pronóstico. Así, cuando es inferior al 50% del valor teórico el paciente se clasifica como grave y con valores inferiores al 30%, como muy grave.

SIIC: *¿Existen pacientes con mayor riesgo de padecer exacerbaciones?*

RJG: Las exacerbaciones pueden ocurrir en cualquier enfermo con EPOC, pero se presentan con mayor frecuencia en aquellos pacientes con mayor grado de obstrucción al flujo aéreo, cuantificado por el VEF₁. Los enfermos graves y muy graves presentan una, dos o más exacerbaciones por año.

SIIC: *¿Qué importancia tienen las exacerbaciones en el curso de la EPOC?*

RJG: Los episodios de exacerbaciones tienen consecuencias para el paciente, en la atención médica y en los costos para los sistemas de salud. Para el paciente significa un empeoramiento que lo expone a situaciones de mayor dificultad respiratoria con incremento de la disnea y mayor riesgo de complicaciones graves. Requiere atención de urgencia y aumentar las dosis de los fármacos administrados en forma crónica. Se requiere además el uso de antibióticos y corticoides sistémicos, o ambos (por vía oral preferentemente). Con este enfoque terapéutico, el episodio puede mejorar en el transcurso de algunos días. Durante el tiempo que dura la exacerbación de la

signosintomatología, el paciente ve limitadas sus actividades diarias y por lo general debe interrumpir sus tareas. Con frecuencia en enfermos graves o muy graves se requiere la internación en salas generales o de cuidados intensivos cuando la gravedad así lo indica. Habitualmente el paciente no vuelve a la situación previa hasta luego de haber transcurrido 4 o más semanas desde el inicio de la exacerbación aguda. Aquellos enfermos que presentan más exacerbaciones por año tienen peor evolución y una supervivencia menor de 4 años.

SIIC: ¿Cuáles son las causas de las exacerbaciones?

RJG: Se pueden clasificar en infecciosas y no infecciosas. Las primeras, que son las más frecuentes y constituyen hasta tres cuartas partes de los casos, incluyen un agente infeccioso como responsable de la exacerbación. Si el volumen del esputo aumenta y se torna macroscópicamente purulento (amarillo verdoso) cuando fuera de la exacerbación es escaso y blanco, el diagnóstico de sobreinfección bacteriana es muy probable. Esto ocurre en alrededor del 40% de los casos e involucra tres microorganismos con mayor frecuencia: *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* y *Streptococcus pneumoniae*, en ese orden. En otros casos son virus respiratorios y en estos pacientes la expectoración se mantiene habitualmente clara. Los episodios suelen ser más duraderos que los de causa bacteriana. Ocurren con una frecuencia del 20% al 30% de casos. Hay exacerbaciones mixtas, virales y bacterianas. Entre las causas no infecciosas, pueden producirse exacerbaciones por el sólo hecho de abandonar los fármacos que constituyen el tratamiento de base: broncodilatadores de corta y larga acción, corticoides inhalables, entre otros. Hay razones cardiovasculares de exacerbaciones no infecciosas como las arritmias, frecuentes y de manejo no siempre sencillo, la insuficiencia cardíaca por corazón pulmonar crónico y el tromboembolismo pulmonar que siempre debe sospecharse y evaluarse ante estas circunstancias. La retención de secreciones, la inadecuada medicación sedante o ansiolítica, las fracturas costales son otras razones de exacerbaciones no infecciosas que suelen encontrarse en la práctica asistencial.

SIIC: ¿Cuál es la importancia en relación con la atención médica y los costos para los sistemas de salud?

RJG: Las exacerbaciones incrementan las consultas en los servicios de emergencia, las visitas al médico y, en épocas invernales o de epidemias infecciosas, por ejemplo de influenza, se llega a saturar la disponibilidad de camas de internación por estas razones. Las exacerbaciones también generan mayor ausentismo laboral y del número de visitas médicas, mayor utilización de fármacos, incluida la oxigenoterapia, incremento en las internaciones, las admisiones a unidades de terapia intensiva y de la necesidad de asistencia respiratoria no invasiva e invasiva. Todo esto se asocia con un marcado aumento en los costos para los diferentes sistemas de salud, tanto público como privado.

SIIC: Dado que una proporción importante de las exacerbaciones son debidas a infecciones bacterianas exclusivas o combinadas con virus, ¿qué papel desempeña la antibioticoterapia para controlarlas?

RJG: Los antibióticos son drogas muy usadas para tratar las exacerbaciones, en especial cuando el paciente tiene expectoración purulenta con fiebre asociada o sin ella. Debido al espectro de bacterias más frecuentemente involucradas se recomienda el uso de antibióticos que sean

activos contra los agentes más habituales. En nuestro medio, *H. influenzae* es resistente a amoxicilina en más del 40% de los casos; el neumococo muestra una resistencia menor y variable a los betalactámicos del tipo de la amoxicilina. Se prefiere el uso de antibióticos que se concentren bien en las secreciones bronquiales como los nuevos macrólidos azitromicina y claritromicina y también las quinolonas, la levofloxacina es la más usada de esta familia de antimicrobianos. Habitualmente se observa una disminución de la purulencia del esputo y del volumen y la cantidad de las secreciones respiratorias luego de 48 horas de terapia con antibióticos, con mejoría progresiva del resto de la sintomatología en relación con el grado de obstrucción bronquial basal.

SIIC: Si los antibióticos son tan efectivos, ¿por qué no se usan de manera preventiva para evitar las exacerbaciones?

RJG: En realidad sí se han empleado en las dosis habituales con criterio preventivo de las reagudizaciones de causa infecciosa. Se usaron con distinta metodología, en general, una semana por mes rotando los agentes antibacterianos para reducir el riesgo de desarrollo de flora resistente. Sin embargo, no se ha comprobado que esta conducta resulte efectiva para reducir los riesgos de exacerbaciones. El uso continuado en los meses invernales fue también una forma de prescribir los antibióticos para prevenir las infecciones aunque los resultados, en general, fueron insatisfactorios. En la práctica habitual y en los consensos de manejo de pacientes con EPOC, no se recomienda la administración continuada o semanal/mes de antibióticos.

SIIC: ¿Los antimicrobianos deben utilizarse en dosis que superen las concentraciones inhibitorias mínimas de los gérmenes más frecuentes?

RJG: Cuando se tratan infecciones en las que se conoce el agente causal es conveniente, por eficacia y para evitar el desarrollo de resistencia bacteriana, administrar dosis que permitan alcanzar picos en sangre y en secreciones broncopulmonares por encima de la concentración inhibitoria mínima (CIM). De esta manera se logran mejores resultados terapéuticos.

SIIC: En los últimos años, sin embargo, en algunos pacientes se han utilizado antibióticos como la azitromicina en dosis bajas todos los días o hasta tres veces por semana. ¿Es correcto este enfoque?

RJG: En efecto, ya se conocen experiencias muy interesantes y con buenos resultados con el uso de azitromicina trisemanal en dosis bajas. Pareciera un contrasentido con lo enunciado previamente pero no es así. Esas prescripciones buscan actuar con la azitromicina mediante un efecto no antibiótico, es decir, combatiendo los agentes causales pero no a partir de una actividad bactericida o bacteriostática.

SIIC: ¿Y cuál es la explicación racional para su uso en dosis bajas?

RJG: Los macrólidos se han usado desde hace años con el objetivo de lograr efectos antiinflamatorios beneficiosos en pacientes con distintas patologías. El primer antecedente fue el uso de troleandomicina en pacientes con asma de difícil control y se observó una mejoría que fue inicialmente atribuida a una disminución hepática del metabolismo de los esteroides cercana al 60%. Posteriormente se emplearon macrólidos para el tratamiento de una enfermedad infrecuente y de mal pronósti-

co, en Japón, la panbronquiolitis difusa. Con su utilización se obtuvo una importante mejoría de los enfermos y un cambio muy significativo en la supervivencia. Estos resultados se han relacionado con sus efectos antiinflamatorios documentados para eritromicina, claritromicina, roxitromicina y azitromicina. Se relacionan con una disminución de la secreción de moco, incluida una menor acumulación de neutrófilos por reducción de la expresión de citoquinas, como la interleuquina 8 (IL-8), y la producción de moléculas de adhesión. También se demostró una importante actividad contra *Pseudomonas* en pacientes colonizados con esta bacteria.

SIIC: *En pacientes con bronquiectasias y con enfermedad fibroquística que tienen exacerbaciones infecciosas frecuentes, ¿se demostró alguna ventaja con el uso de azitromicina teniendo en cuenta la frecuencia con que se identifica Pseudomonas aeruginosa en estos enfermos?*

RJG: La experiencia en otras enfermedades inflamatorias pulmonares es escasa, a excepción de su efecto en pacientes con bronquiectasias secundarias y enfermedad fibroquística donde se han comprobado diversos efectos beneficiosos no atribuidos a su actividad antibacteriana.

SIIC: *Sobre la base de estos resultados y dado que en la EPOC son frecuentes las exacerbaciones bacterianas, ¿se demostró utilidad para reducir las exacerbaciones agudas en estos pacientes?*

RJG: En relación con la EPOC hay antecedentes de dos estudios: uno con 102 pacientes donde se observaron mejorías con 3 meses de tratamiento en pruebas de calidad de vida (SGQR y SF36) en el primero de ellos y reducción de las exacerbaciones en comparación con placebo en el segundo, luego de un año de tratamiento. De lo recientemente analizado surge con claridad que la experiencia es muy escasa y se justifica realizar un estudio con mayor número de pacientes y evaluar distintos efectos probables.

SIIC: *¿Podría llevarse a cabo un estudio para determinar si se obtiene una menor tasa de exacerbaciones usando azitromicina en dosis de 250 mg tres veces por semana?*

RJG: En efecto, dado el número de exacerbaciones que presentan los pacientes con EPOC y sus consecuencias negativas detalladas previamente, es una buena oportunidad para realizar un estudio que aclare estas cuestiones.

SIIC: *¿Está aprobada la indicación de azitromicina en forma preventiva en pacientes con EPOC?*

RJG: No, no está aprobada su utilización con esa finalidad. Sin embargo, un estudio prospectivo que evalúe un eventual efecto en la reducción del número de exacerbaciones podría ser una oportunidad de llevar adelante una experiencia cuya utilidad es desconocida actualmente.

SIIC: *¿La Asociación Argentina de Medicina Respiratoria podría ser el ámbito societario para organizar una experiencia de este tipo?*

RJG: Sí, recientemente el grupo de trabajo sobre enfermedades obstructivas de la vía aérea de la Asociación Argentina de Medicina Respiratoria (AAMR) presentó un proyecto para evaluar esa indicación.

Se trataría de un estudio multicéntrico, aleatorizado, comparativo con placebo de un año de duración. Los pacientes serán incluidos por médicos neumonólogos, integrantes de la AAMR, que deseen participar y que trabajen en distintos centros médicos oficiales y privados de la República Argentina. Se incluirán enfermos: 1) con diagnóstico previo de EPOC, con una espirometría documentada con VEF₁/CVF menor de 70% del teórico y un VEF₁ posterior a la administración de broncodilatadores menor del 50% (enfermos graves y muy graves), 2) que hayan fumado más de 10 paquetes de cigarrillos al año, sean ex fumadores o fumadores actuales, mayores de 40 años, 3) con historia documentada de haber presentado una exacerbación en el año previo que haya demandado una consulta no programada por empeoramiento de los síntomas, o visita a guardia o internación o que hayan requerido cambio de la medicación con un curso de antibióticos y/o corticoides sistémicos con un mínimo de 4 semanas sin exacerbaciones. Los pacientes recibirán además de su medicación habitual la droga en estudio, a doble ciego: azitromicina 250 mg por día los lunes, miércoles y viernes durante un año. Un número igual de enfermos recibirán una tableta de placebo de igual aspecto al de la azitromicina. Se entregará y controlarán las dosis usadas de la medicación en estudio calculando el cumplimiento (dosis que debió usar/dosis usadas) en base al recuento de los comprimidos devueltos.

SIIC: *¿Cuál será el objetivo primario de este estudio para evaluar la eventual eficacia de la azitromicina?*

RJG: El objetivo primario será el tiempo transcurrido hasta la aparición de la primera exacerbación, definida como: a) aumento o cambio en el volumen de expectoración diario; b) aumento de la tos; c) aumento o cambio en la purulencia del esputo, en ambos grupos, azitromicina y placebo.

Resúmenes de artículos originales recientemente aprobados que, por razones de espacio, no pudieron publicarse en la presente edición. Las versiones completas de los trabajos de Papelnet SIIC pueden consultarse libremente, hasta el 31 de marzo de 2010, en las páginas de www.siic.info que se indican al pie de cada resumen. Los logotipos que acompañan los títulos son publicados por solicitud expresa de los autores y de las instituciones participantes en los estudios.



Bases conceptuales de la antropofetología neurofuncional

Carlos López Ramón y Cajal, Columnista Experto de SIIC
Institución: Complejo Hospitalario Universitario de Vigo, Vigo, España

Presentamos las bases conceptuales de la antropofetología neurofuncional, ciencia que estudia el desarrollo fetal de un ser vivo, el feto, que se adapta a su medio, y no como un camino exclusivo hacia la fisiología neonatal. El análisis de la evolución del ritmo de crecimiento de las extremidades fetales permite teorizar sobre nuestra evolución. Las respuestas de la pupila fetal, la aparición de la fonación, la fisiología de la defecación intrauterina y la reactividad de la circulación cerebral frente a cambios hemodinámicos de la circulación cerebral son respuestas o funciones propias de la vida fetal y que abren caminos hacia la visión neurofuncional del desarrollo fetal.

 **Artículo completo:** www.siic.info/saludiciencia/173/370.htm
Extensión aproximada: 4 páginas



Los trastornos del complemento influyen en el resultado del trasplante en pacientes con síndrome urémico hemolítico atípico

Alejandra Rosales, Columnista Experta de SIIC
Institución: Innsbruck Medical University, Innsbruck, Austria

El síndrome urémico hemolítico (SUH) es la principal causa de insuficiencia renal aguda en pediatría y el diagnóstico primario del 4.5% de los niños en tratamiento por trasplante renal crónico. El SUH se caracteriza por insuficiencia renal aguda, anemia hemolítica y trombocitopenia. La presentación característica de SUH es luego de una infección gastrointestinal por *Escherichia coli* enterohemorrágica (ECEH). El 5% de todos los casos de SUH muestra un curso atípico recurrente. Las mutaciones en las proteínas reguladoras del complemento tienen un papel importante en la patogénesis de SUH atípico y en los resultados después del trasplante renal. Estos pacientes tienen un riesgo muy alto de pérdida del injerto debido a la recurrencia del SUH o a trombosis. A los pacientes con SUH y sin evidencia de infección por ECEH se les debería realizar un análisis completo de los trastornos de complemento conocidos y de autoanticuerpos contra el factor H. Un diagnóstico certero de SUH basado en los últimos conocimientos sobre trastornos en la regulación del complemento debería ayudar a predecir el riesgo de fracaso del injerto. Están emergiendo nuevas terapias que brindan esperanza para un mejor tratamiento futuro de esta grave enfermedad.

 **Artículo completo:** www.siic.info/saludiciencia/173/371.htm
Extensión aproximada: 9 páginas

Describen las bases genéticas de la carcinogénesis del cáncer colorrectal



Carlos Mario Muñeton Peña, Columnista Experto de SIIC
Institución: Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia

El cáncer colorrectal (CCR) es el resultado de la acumulación de diversas alteraciones genéticas en genes supresores de

tumores, oncogenes y genes de reparación. Este tipo de cáncer tiene una alta morbimortalidad en países industrializados. El CCR es el modelo clásico de la base genética del cáncer, el cual es poligénico, y que sumado a factores ambientales como la dieta influye notoriamente en su evolución. Sin embargo, el CCR tiene un fuerte componente hereditario o familiar. En la evolución del CCR se han descrito diferentes vías genéticas, como las vías supresora, mutadora y epigenética, las cuales explican el origen genético del CCR. Los avances científicos han identificado múltiples genes relacionados con el CCR, lo que ha su vez ha permitido desarrollar nuevas técnicas genéticas para el tamizaje molecular no sólo en individuos con CCR, sino también en aquellos que tienen un alto riesgo de presentar este tipo de cáncer. Las pruebas genéticas tienen gran utilidad en el diagnóstico, pronóstico y prevención del CCR. Recientes avances sugieren una nueva revisión de los mecanismos genéticos moleculares involucrados en el CCR. En esta revisión se describen las bases genéticas de la carcinogénesis del CCR (vía supresora, mutadora y epigenética), así como el papel de diversos genes asociados con la iniciación y progresión del CCR.

 **Artículo completo:** www.siic.info/saludiciencia/173/372.htm
Extensión aproximada: 7 páginas

Nefropatías relacionadas con el colágeno tipo IV



Roser Torra Balcells, Columnista Experta de SIIC
Institución: Fundació Puigvert, Barcelona, España

Se ha demostrado que las proteínas para las que codifican los genes COL4A3, COL4A4 y COL4A5 están implicadas en distintas manifestaciones renales. Mutaciones en estos genes del colágeno IV afectan la estructura de la membrana basal glomerular dando lugar a una nefropatía cuyos síntomas oscilan desde la hematuria aislada hasta la insuficiencia renal. Estas alteraciones renales han sido consideradas históricamente como distintas entidades: síndrome de Alport ligado al sexo, síndrome de Alport autosómico recesivo, síndrome de Alport autosómico dominante, hematuria familiar benigna y portadores del síndrome de Alport autosómico recesivo. Pero el conocimiento molecular de estas enfermedades ha hecho que podamos agruparlas bajo otros epígrafes, como son: síndrome de Alport ligado al sexo, síndrome de Alport autosómico recesivo y nefropatía del colágeno IV. Este hecho tiene importantes consecuencias en el diagnóstico, pronóstico y seguimiento de la enfermedad.


 **Artículo completo:** www.siic.info/saludiciencia/173/373.htm
Extensión aproximada: 6 páginas

Instauración y evaluación de la CIE-10-mortalidad en España

Lluís Cirera Suárez, Columnista Experto de SIIC
Institución: Consejería de Sanidad, Murcia, España

En 1996, se presenta en España la Décima Revisión de la Clasificación Internacional de Enfermedades en causas de muerte (CIE-10-mortalidad). En 1998, se imparte un curso a todo el personal codificador. Se establece el grupo COMPARA* para evaluar el impacto del cambio en la estadística de mortalidad. La CIE-10-mortalidad se implanta en España en 1999. Se codifica la causa básica de muerte (CBM)

de forma manual en ambas CIE-9 y CIE-10, de 88 048 defunciones de 1999. Se elaboran listas de correspondencias por grandes y causas agrupadas de muerte, para obtener el índice kappa y las razones de comparabilidad (RC) por sexo y total. Posteriormente, por regresión de jointpoint se evalúa la existencia de periodos de inflexión, en tasas regionales anuales de causas de 1980 a 2004, con RC significativo y diferencial absoluto relevante, comparando las tasas corregidas y sin corregir a la CIE. En la lista de correspondencias por grandes causas, el 3.6% de las CBM, cambia de gran causa, con índice kappa del 94.9%. Las listas de causas específicas obtienen índices kappa de casi el 96%, y se observa un descenso en las enfermedades infecciosas (-1.7%), en las hepatitis virales (-12.3%), mientras que aumenta el sida (5.7%). Las neoplasias aumentan 0.3% por la incorporación del síndrome mielodisplásico (55.2%). Se incrementa la diabetes (2.1%). Se reducen los trastornos mentales, al salir las demencias hacia la enfermedad de Alzheimer (28.6%). Descienden algo las enfermedades cardiovasculares (-1.4%) sin impacto sobre las cerebrovasculares, aunque el infarto agudo de miocardio decrece (-0.6%) con aumento de la enfermedad isquémica cardíaca (0.3%). La neumonía merma (-12.5%) y la cirrosis hepática se acrecienta (4.3%). Las entidades mal definidas se amplían por la cesión de las insuficiencias cardiorrespiratorias. Las causas externas no varían, sin recoger la precisión de la CIE-9. Las RC no presentan diferencias significativas entre sexos y el total, salvo en cáncer de mama en hombres y en pocas causas de escasos efectivos. El impacto global del cambio a la CIE-10 es menor. Para mantener la continuidad de las series se deberían aplicar las RC totales de grupos de causas significativas y con diferencias absolutas relevantes a los indicadores de mortalidad en cada sexo. Sin embargo, al estudiar las inflexiones anuales en la tendencia de las principales causas de muerte, con o sin corrección a la misma CIE, de 1980-2004, en una comunidad autónoma, se observa que no existen diferencias, excepto en enfermedades infrecuentes o poco específicas.

 **Artículo completo:** www.siic.info/saludiciencia/173/374.htm
Extensión aproximada: 7 páginas



Recurrencia del síndrome nefrótico con glomerulosclerosis focal y segmentaria luego del trasplante renal en niños

Richard N. Fine, Columnista Experto de SIIC
Institución: Stony Brook University Medical Center, Stony Brook, EE.UU.

La recurrencia de proteinuria en el riñón nativo de un receptor con síndrome nefrótico (SN) y glomerulosclerosis focal y segmentaria (GEFS) tiene una incidencia de aproximadamente 30%. El único riesgo definitivo de recurrencia es la recurrencia en un injerto previo. A menos que se logre la remisión de la proteinuria, se produce la declinación progresiva en la funcionalidad del injerto. Se han informado numerosas estrategias terapéuticas y preventivas que han resultado exitosas. Actualmente, la plasmaféresis es el método más utilizado para prevenir la recurrencia en receptores con síndrome nefrótico y glomerulosclerosis focal y segmentaria. Se requieren estudios clínicos controlados para delinear la estrategia óptima para la prevención y el tratamiento de recurrencia en los receptores con síndrome nefrótico y glomerulosclerosis focal y segmentaria.


 **Artículo completo:** www.siic.info/saludiciencia/173/375.htm
Extensión aproximada: 5 páginas

Protocolo de estudio del retraso mental



Irene Madrigal Bajo, Columnista Experta de SIIC
Institución: Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras, Barcelona, España

El estudio del retraso mental de origen genético es uno de los campos más complejos en genética humana debido a que presenta una heterogeneidad muy elevada, con una gran complejidad de las bases genéticas y factores ambientales que influyen sobre éstas. En estos momentos, casi la mitad de los casos de retraso mental de origen genético quedan sin un diagnóstico. El objetivo de este trabajo es aportar una visión actualizada de las recientes metodologías desarrolladas para alcanzar un diagnóstico molecular de retraso mental de origen genético para poder dar asesoramiento genético y ofrecer un diagnóstico prenatal. El primer paso es la evaluación del paciente con una exploración clínica minuciosa y la obtención de datos sobre antecedentes personales y familiares. Cuando exista una sospecha diagnóstica de un síndrome clínico reconocible que cursa con retraso mental, ésta deberá ser confirmada en el laboratorio con la técnica correspondiente. Ante casos de retraso mental en los que no existe sospecha clínica para ningún síndrome determinado se realizarán tres pruebas de forma rutinaria: cariotipo, estudio molecular de la expansión CGG del gen FMR1 y estudio de las regiones subteloméricas. Hasta hace poco era difícil avanzar más, pero la reciente aparición de nuevas tecnologías de alto rendimiento cada vez más sensibles y con mayor capacidad de análisis como el MLPA o el aCGH (cariotipo molecular) está permitiendo la detección de nuevos reordenamientos crípticos desequilibrados responsables de retraso mental.


 **Artículo completo:** www.siic.info/saludiciencia/173/376.htm
Extensión aproximada: 6 páginas



Las estrategias para prevenir el consumo de drogas ilícitas deben aplicarse a temprana edad

Jorge Alberto Rodríguez Tobar, Columnista Experto de SIIC
Institución: Universidad de Chile, Santiago, Chile

Cada día más jóvenes consumen drogas y cada vez a menor edad. Debido al estigma social y la penalización, los estudios sobre drogas ilícitas (DI) requieren metodologías que disminuyan la subdeclaración. Con el objetivo de identificar factores asociados con el consumo de DI en escolares, 234 estudiantes de 4º a 7º básico (9-14 años) fueron evaluados por 12 estudiantes del mismo colegio (metodología de pares) sobre consumo de drogas mediante un instrumento validado (entrevista estructurada). Quienes habían consumido drogas ilícitas fueron comparados con los no consumidores para identificar factores asociados con dicha conducta. **Resultados:** El 22.5% declaró haber consumido tabaco, 18.5% alcohol y el 3.5% drogas ilícitas durante el año previo. El grupo de consumidores de DI, tenía una edad promedio de inicio al consumo de tabaco y alcohol significativamente menor ($p < 0.05$) que el grupo no consumidor, y valores significativamente mayores para: consumo de drogas lícitas (DL), tabaco y alcohol en el último mes; consumo en el último año de DL y tabaco; número cigarrillos/semana y frecuencia semanal de consumo de alcohol. **Conclusión:** El creciente consumo infantil de DI se relaciona con un mayor número de niños que consumen DL a edades progresivamente menores. Para prevenir el consumo de DI en adolescentes, las estrategias deben comenzar en edades más tempranas, pues el problema ya está presente a los 9-14 años, centrándose en los niños con las conductas de riesgo señaladas.

 **Artículo completo:** www.siic.info/saludiciencia/173/377.htm
Extensión aproximada: 7 páginas

El cateterismo venoso central percutáneo neonatal debe realizarse sólo en casos de imperiosa necesidad



Manuel Díaz Álvarez, Columnista Experto de SIIC
Institución: Hospital Pediátrico Universitario «Juan M. Márquez», La Habana, Cuba

Objetivo: Verificar los aspectos clínicos relacionados con el cateterismo venoso central percutáneo (CVCP) en un Servicio de Cuidados Intensivos Neonatales observados en una investigación similar anterior con el reclutamiento de nuevos pacientes y comprobar la tendencia en la ejecución de este proceder. **Pacientes y método:** Estudio descriptivo, que incluyó todos los pacientes consecutivos a quienes se les realizó CVCP, ingresados en el Servicio de Neonatología del Hospital Pediátrico Universitario «Juan M. Márquez». **Resultados:** Se realizaron 154 intentos de CVCP en 118 pacientes. El porcentaje de éxitos por intento fue de 66.2%, y por pacientes, de 86.4%. Se intentó realizar el cateterismo principalmente en la vena femoral (77.3%), más frecuentemente del lado derecho (49.3%). El porcentaje de éxitos del CVCP fue similar entre las tentativas de cateterismo por las venas femorales y las subclavas ($p = 0.98$), y entre los intentos por el lado derecho vs. izquierdo para estos grupos venosos ($p = 0.50$ y $p = 0.89$). La complicación relacionada con la inserción del catéter más frecuente fue la hemorragia (23.7%). Posterior a la inserción del catéter la más común fue la oclusión (12.7%). Hubo un fallecido por taponamiento cardíaco por hidropericardio (0.8%). Se demuestra una tendencia significativa a declinar la realización del CVCP. **Conclusiones:** El CVCP es un procedimiento necesario sólo cuando sea imperioso, en pacientes que tienen una condición crítica, aunque la tendencia en los últimos años es a declinar la realización de este proceder. La vena femoral y particularmente del lado derecho, resultó en el sitio de preferencia anatómico para el CVCP, sin ofrecer ventajas de éxito sobre otras venas de acceso común en niños.



Artículo completo: www.siic.info/saludiciencia/173/378.htm

Extensión aproximada: 8 páginas

Diagnóstico y tratamiento de la hepatitis C crónica en las prisiones

Pablo Saiz de la Hoya Zamácola, Columnista Experto de SIIC
Institución: Centro Penitenciario de Alicante 1 (Fontcalent), Alicante, España

En 2004, ante el problema de salud que suponía la infección por el virus de la hepatitis C, la Sociedad Española de Sanidad Penitenciaria (SESP) acordó realizar unas «Recomendaciones sobre el diagnóstico y tratamiento de la hepatitis C crónica (HCC) en el medio penitenciario», que fueran avaladas por las tres sociedades científicas especialmente implicadas: la Sociedad Española de Sanidad Penitenciaria (SESP), la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC) y la Asociación Española para el Estudio del Hígado (AEEH). Estas directrices supusieron un importante estímulo en el diagnóstico y posterior tratamiento de la HCC y redundaron en un enorme beneficio para muchos internos ingresados en las prisiones españolas. Sin embargo, transcurridos cuatro años desde aquella publicación, se constatan modificaciones relevantes en el ámbito diagnóstico y terapéutico y, por lo tanto, cambios sobre algunos de los aspectos citados en aquellas directrices. El papel creciente de la elastografía hepática y de algunos índices bioquímicos para predecir el grado de fibrosis hepática, la duración «a la carta» del tratamiento de la HCC con dependencia de las características del paciente y de la cinética viral, el ajuste de la dosis de ribavirina, así como el uso de ciertos fármacos para disminuir o evitar algunos efectos adversos son, entre otros, aspectos relevantes a los que se ha dedicado atención investigadora en los últimos años y que han supuesto modificaciones no

reflejadas en aquellas Recomendaciones y que ahora, y mediante este texto, se pretende actualizar.



Artículo completo: www.siic.info/saludiciencia/173/379.htm

Extensión aproximada: 7 páginas



Cómo valorar al paciente terminal desde la perspectiva de los cuidados paliativos

María Nabal, Columnista Experta de SIIC
Institución: Hospital Universitario Arnau de Vilanova, Lleida, España

El objetivo del presente trabajo es describir las principales áreas que deben ser evaluadas en la aproximación a un paciente en situación de enfermedad avanzada y terminal, así como las principales herramientas de evaluación utilizadas en cuidados paliativos. El método empleado es la revisión no sistemática de la literatura relevante utilizando palabras clave como «*palliative care assessment*», «*symptoms assessment*», «*functional assessment*», «*cognitive assessment*», «*psychosocial assessment*», «*spiritual needs*». Todo el trabajo está basado en la definición de cuidados paliativos realizada por la OMS y en las diferentes dimensiones que forman parte de la persona y pueden generar sufrimiento al final de la vida. A modo de resultados podemos señalar que, como en el resto de las disciplinas médicas, en cuidados paliativos en punto de partida lo constituye la historia clínica: una historia clínica completa que revise el diagnóstico y el curso de la enfermedad; los tratamientos previos y los antecedentes médico-quirúrgicos o psiquiátricos relevantes. Para la detección, ponderación y monitorización de los principales problemas de cada enfermo será necesario explorar: **Síntomas más frecuentes:** Las escalas de evaluación son herramientas útiles en la valoración de la intensidad de los síntomas así como para monitorizar su evolución tras el inicio de un tratamiento o hacer más palpables afectos secundarios de la medicación. En la selección de este tipo de escalas el clínico debe considerar: los objetivos de la evaluación, su manejabilidad y la aceptación por parte de los pacientes. Escalas unidimensionales como las visuales analógicas, numéricas y verbales han demostrado buena correlación. Las escalas multidimensionales como *Edmonton Symptom Assessment System*, *Memorial Symptom Assessment Scale*, *Symptom Distress Scale* y *Rotterdam Symptom Checklist* han sido validadas para evaluar diversos síntomas en situaciones de cáncer avanzado. **Situación funcional:** La evaluación funcional permitirá planificar de forma adecuada los cuidados y puede ayudar en la adecuada planificación en los casos de dependencia. **Evaluación Cognitiva:** Su objetivo es establecer la situación del paciente en el inicio de la intervención y contribuir a detectar casos de neurotoxicidad por opioides, individuos con demencia, etc. **Evaluación del grado de distrés emocional:** La evaluación emocional tiene por objeto establecer los rasgos de personalidad básicos del paciente así como su capacidad para afrontar la enfermedad, miedo a las pérdidas, irritabilidad, racionalización, negación, rabia, labilidad emocional, problemas no resueltos, ideas de suicidio, etc. **Evaluación sociofamiliar:** En ella estableceremos la estructura familiar y su dinámica, el grado de apoyo del entorno o problemas financieros. **Evaluación de la esfera espiritual/existencial:** En ella intentamos establecer el grado de sentido y los valores del paciente y su entorno. La existencia de experiencias religiosas y/o de fe que sean de ayuda para el paciente. Al final de la vida el área espiritual constituye un área que puede contribuir al bienestar o sufrimiento global del paciente. Como conclusión cabe destacar que sólo una valoración multidimensional ordenada y consensuada en el equipo de cuidados paliativos será capaz de detectar y dar respuesta a las necesidades del paciente que sufre una enfermedad terminal y las de su familia.



Artículo completo: www.siic.info/saludiciencia/173/380.htm

Extensión aproximada: 9 páginas

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

La producción científica de origen iberoamericano publicada en revistas de lengua inglesa alcanza una limitada distribución entre los profesionales de América latina, España y Portugal. Por esta causa, la sección Crónicas de autores ofrece un puente de comunicación entre autores y lectores del mismo origen.

Las páginas de siicsalud de la sección Crónicas de autores contienen información adicional relacionada con los autores: referencias bibliográficas, citas bibliográficas de trabajos anteriores del autor, domicilio de correspondencia, teléfono, correo electrónico, dirección de la revista en Internet, citas en Medline y SIIC Data Bases, palabras clave, etc.

Uso periconceptivo de ácido fólico y defectos del tubo neural

Sonia Canún Serrano

Hospital General "Dr. Manuel Gea González", México DF, México



Canún Serrano describe su artículo editado en *Gaceta Médica de México* 145(2):115-120, Mar 2009. La colección en papel de *Gaceta Médica de México* ingresó en la Biblioteca Biomédica SIIC en 2006. Indizada en SIIC Data Bases.



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

México DF, México (especial para SIIC)

El ácido fólico (AF) es una vitamina del complejo B que se encuentra como folato en los alimentos, la cocción lo degrada y disminuye la concentración de AF requerida como cofactor para síntesis de purinas, pirimidinas y nucleoproteínas y para la metilación, por lo que es importante para la división y desarrollo celular¹ e indispensable en la etapa de embriogénesis.

Se ha demostrado una relación directa entre la deficiencia de AF y los defectos al nacimiento,²⁻⁶ entre los que se incluyen los defectos de cierre del tubo neural (DCTN), por lo que a nivel internacional diversas organizaciones⁷ han señalado la importancia y trascendencia de la prevención de los DCTN mediante la ingesta de 400 µg de ácido fólico al menos 3 meses antes y 3 meses después de la fertilización, fundamentada en el hecho de que el cierre del tubo neural tiene lugar a los 28 días de la fertilización. Con esta medida es posible disminuir el 70% de los posibles casos de DCTN.⁵ Existe información acerca de mujeres que no tomaron AF y otras que lo ingirieron desde el examen premarital y hasta el término del primer trimestre, los DCTN en los hijos de las madres que no tomaron AF fueron 4.8/1 000 en comparación con 1/1 000 de las que sí lo tomaron.¹⁰ El primer caso familiar de DCTN es un grave problema de salud, ya que representa el 95% del total de casos. La anencefalia es letal y constituye el 30% de los casos; en el 70% restante se destaca la espina bífida (EB). La EB ocasiona daños graves: hidrocefalia, déficit neurológico de extremidades, vejiga, intestino y disfunción sexual. La supervivencia con EB hasta la tercera década es de 68%, con secuelas y repercusiones biopsicosociales graves, por lo que las mujeres deben recibir AF para su prevención. Ya que la mayoría de los embarazos no son planeados y el diagnóstico del embarazo se realiza hacia la tercera semana después de la concepción cuando el suplemento de AF ya no es útil para prevenir los DCTN.¹ Se calcula un costo de 294 000 dólares, por cada afectado, así la prevención primaria ofrece un enorme potencial para disminuir los costos asociados a discapacidades por EB.³

En México, el RYVEMCE estimó, entre 1978 y 1998, una prevalencia de 3.91 y de 13.83 por cada 10 000 nacidos vivos para anencefalia y espina bífida, respectivamente, y de 759 y de 150.61 por cada 10 000 nacidos muertos.⁸ En 1993 se integró el Sistema de Vigilancia Epidemiológica de Defectos de Tubo Neural (SVEDTN) con la finalidad de unificar criterios para su vigilancia y prevención: en 1999 se identificaron 8 casos de DTN por 10 000 nacimientos y 4.7 por 10 000 nacimientos en 2004. En este último año la espina bífida ocupó el 33%, en 2005 fue de 44.2% y en 2006 el 44.1%.⁹

En el Sistema Nacional de Información en Salud (SINAIS), los DCTN se encuentran en los veinte primeros lugares de mortalidad infantil en menores de un año, de 2004 a 2006; en niños de 1-4 años, en 2003 y 2005, y en los niños de 5-14 años, de 2003 a 2005.¹² En registros hospitalarios de 22 países de los continentes americano, europeo y asiático, México ocupó el segundo lugar en las tasas de DCTN después de China.³ Un estudio en población rural del Norte de México determinó que la deficiencia de folatos fue el principal factor de riesgo para la aparición de DCTN.²

Existen guías clínicas internacionales en las que se enfatiza que las mujeres en edad reproductiva deben ingerir AF periconceptivo en dosis de 400 µg para prevenir los DCTN, por lo que el equipo de salud debe conocer y promover su ingesta en este grupo poblacional.¹¹ En México, la campaña de prevención de DCTN existe desde los '90 del siglo pasado y en 2002 quedó establecida formalmente en la NOM-034-SSA2-2002:19 "para la

prevención y control de los defectos al nacimiento se establece la necesidad de ingesta de AF en la etapa periconceptiva (3 meses antes y 3 meses después de la concepción)".

En otros países se han señalado las dificultades para establecer la prevención mediante la ingesta de AF. En el Reino Unido, en 2001, en una clínica de atención prenatal, la ingesta adecuada del AF fue de 44.6%, que era menor en estudios realizados en años previos.¹³ En Australia, el 78% había ingerido AF durante el período periconceptivo.¹⁴ En Canadá, la ingesta periconceptiva fue de 1.8%.¹⁶ En una población urbana en Texas, EE.UU., se encontró que sólo 50% de las mujeres que asistían para atención prenatal conocían que la ingesta de vitaminas podría prevenir defectos al nacimiento.¹⁷ En Alemania se evaluó el conocimiento del AF entre jóvenes, sólo el 0.7% tenía conocimiento de su acción preventiva.¹⁸

Los objetivos de esta investigación fueron evaluar la ingesta periconceptiva de AF en dosis de 400 µg en embarazadas y el conocimiento del equipo de salud en el primer nivel de atención acerca de la prevención de los DCTN. Se realizó el estudio en la Jurisdicción Sanitaria de la Delegación Tlalpan, ubicada al sur de la ciudad de México; personal de trabajo social del Hospital General "Dr. Manuel Gea González" acudió a los Centros de Salud para evaluar a las embarazadas que asistían a control prenatal, así como al Equipo de Salud, de mayo a octubre de 2007. El cuestionario para las mujeres embarazadas contenía cuatro secciones: variables sociodemográficas, de salud reproductiva, conocimiento acerca del uso del AF e ingestión de AF en el embarazo en curso. Para evaluar al equipo de salud se integró el cuestionario con los siguientes datos: conocimiento del AF, provisión de AF en la unidad médica y promoción del AF.

Respecto de los resultados, la edad gestacional de las embarazadas fue variable y por lo menos tenían una consulta prenatal previa. El 98% había escuchado hablar del AF y 95% conocía que prevenía los DCTN. Las fuentes de información principales fueron el Centro de Salud y la televisión. En el Centro de Salud, el personal médico, de trabajo social y enfermería, en ese orden de importancia, fueron quienes proporcionaron la información en forma directa. Respecto de la ingesta de AF, 90% del total de las embarazadas lo había ingerido, 7% refirió haber tomado la dosis de 400 µg, y sólo 1.7% lo ingirió en la dosis de 400 µg y periconceptiva, por lo que en este estudio los factores sociodemográficos y de salud reproductiva fueron irrelevantes para su consumo. En relación con el conocimiento acerca del AF en 60 integrantes de los equipos de salud, el 98% había escuchado del AF, poco más de la mitad conocía que previene los DCTN y en la misma proporción desconocía que debía suministrarse en el período periconceptivo, sólo el 10% respondió que la dosis adecuada era de 400 µg.

Desde 1992 diversas organizaciones han conducido campañas de educación dirigidas a profesionales de la salud y a la población en general haciendo un llamado a que las mujeres en edad reproductiva consuman AF en el período periconceptivo para reducir hasta en un 70% los DCTN,⁵ por lo que varios países implementaron estrategias de salud pública para distribuir el AF en forma masiva;¹⁶ sin embargo este sistema de prevención no se cumplía debido a factores, principalmente educativos y socioeconómicos.^{16,17} Si bien en este estudio un alto porcentaje de embarazadas consumió AF, sólo el 1.7% lo hizo en el período periconceptivo y en la dosis adecuada, lo que muestra por qué los beneficios de la administración del AF se deben difundir para lograr la prevención de DCTN.³

En conclusión, los resultados indican que todavía no existe una cobertura adecuada de esta medida para alcanzar la trascendencia epidemiológica esperada. La campaña de difusión en México debe enfatizar la necesidad de que esta ingesta sea en el período periconceptivo y en la dosis adecuada para cumplir lo establecido en la normatividad en la prevención de los DCTN. Debido a que la mayoría de los embarazos no son planeados, es importante que todas las mujeres en edad reproductiva estén informadas acerca de la necesidad de ingerir AF y en la dosis de 400 µg. Se requieren programas de educación continua para el equipo de salud, así como programas de educación para la salud específicamente en el rubro de la prevención de los DCTN.

Detección precoz de lepra mediante el seguimiento de los convivientes

Nora Cardona Castro

Instituto Colombiano de Medicina Tropical, Medellín, Colombia



Cardona Castro describe su artículo editado en *Memorias do Instituto Oswaldo Cruz* 104(6):935-936, Sep 2009. La colección en papel de *Memorias do Instituto Oswaldo Cruz* ingresó en la Biblioteca Biomédica SIIC en 2003. Indizada en Biological Abstracts, Current Contents, Life Sciences, Entomology Abstracts, Excerpta Medica, Helminthological Abstracts, Index Medicus, Index Medicus Latino-Americano, Literatura Latino-Americana, LILACS, Microbiology Abstracts, Protozoological Abstracts, Review of Applied Entomology, Science Citation Index, **SIIC Data Bases**, Tropical Diseases Bulletin and Zoological Abstracts.

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

Medellín, Colombia (especial para SIIC)

La lepra es una enfermedad infecciosa, granulomatosa, crónica producida por *Mycobacterium leprae*. La enfermedad afecta principalmente la piel y los nervios periféricos. La teoría más aceptada es que la transmisión se produce por el contacto entre los casos de lepra y las personas sanas, por lo tanto hay un alto riesgo de contraer la enfermedad cuando se vive en áreas endémicas y se está en continua exposición a contactos familiares enfermos. La OMS tenía como objetivo la eliminación de la lepra para el año 2005, meta propuesta y no alcanzada para el 2000. Opiniones de expertos acerca de esta meta no alcanzada en 2005 están fundamentadas en datos de la incidencia anual de la lepra, que continúa siendo alta en 6 países del mundo (4.19/100 000); al poco conocimiento acerca de la fuente de infección, el reservorio, el modo de transmisión y al poco impacto que la poliquimioterapia (PQT) ha tenido en el control de la enfermedad, además de las causas que en el hospedero definen la inmunidad o la enfermedad. La prevalencia de la lepra en Colombia en 1985 era de 5.5/10 000 ahora es de 0.3/10 000. Sin embargo, la reducción de la lepra en Colombia no es un reflejo real con respecto a la distribución de la población. Colombia tiene regiones donde la prevalencia actual es de 1 a 3/10 000. En 2007 se informaron en Colombia 540 casos nuevos de lepra, cifra que se ha mantenido constante desde antes de instaurar la PQT y que refleja el poco impacto que ha tenido en el control de la transmisión; este fenómeno tiene lugar igual a nivel mundial. Estos datos sugieren que la transmisión de la lepra en Colombia continúa a pesar de ser clasificada como país en período de post-eliminación.

Las razones prominentes para que la incidencia continúe siendo igual en países endémicos parece ser la presencia de un reservorio permanente dentro de la población infectada con lepra subclínica o una fuente externa ambiental no humana que no se ha determinado con exactitud, o ambas. La detección precoz de la lepra es uno de los retos más difíciles que tiene el programa mundial para la erradicación. El diagnóstico temprano de la lepra contribuiría con el control de la transmisión y evitaría en el paciente las secuelas dejadas por los daños nerviosos que deja la infección. Desafortunadamente, no existe hoy en día ninguna prueba de laboratorio que pueda confirmar que un conviviente infectado presentará la enfermedad en el futuro. Esta situación debe alertar a las entidades de salud pública a considerar a los convivientes como población de alto riesgo y tomar medidas que permitan detectar precozmente la enfermedad.

El seguimiento clínico de los convivientes de los enfermos de lepra sigue siendo la mejor estrategia para la detección temprana, sin embargo esta medida es costosa, el tiempo de seguimiento es difícil de establecer debido al largo período de incubación de la lepra y tiene desventajas, entre las cuales está la pérdida del conviviente debido a migraciones y desplazamientos y a que el examen clínico carece de sensibilidad para detectar la enfermedad en estadios tempranos. El seguimiento clínico adicionado al uso de varias herramientas diagnósticas de infección aumenta la posibilidad de detectar casos tempranos de la enfermedad.

Estudiamos 61 convivientes de pacientes con lepra en el período 2001-2002 de una región de Colombia considerada en período de post-eliminación, en 2007 se hizo un seguimiento de estos convivientes estudiados. En ambos períodos de estudio se hizo examen clínico, índice bacilar (IB) y PCR de frotis de la piel o también denominada linfa y anticuerpos IgM anti PGL-1. Treinta y dos de 61 convivientes (52%) fueron recontactados. Nueve convivientes (28%) mostraron seroconversión y uno tenía una lesión de la piel (IB negativo, PCR positivo).

Los nueve convivientes que seroconvirtieron deben ser seguidos para establecer cambios físicos y clínicos de la infección. Se detectó un nuevo paciente en etapa temprana de la enfermedad el cual recibió un tratamiento oportuno para pacientes paucibacilares de acuerdo con la Organización Mundial de la Salud, evitando el progreso de la enfermedad y sus secuelas. Estos resultados revelan que la transmisión de la lepra continúa en áreas consideradas en post-eliminación.

La clasificación de áreas en período de post-eliminación contribuye con la falta de recursos financieros para llevar a cabo la vigilancia de la lepra en poblaciones de alto riesgo. La evaluación periódica de convivientes puede contribuir a la detección de infectados, así como de nuevos casos de lepra.

Utilidad de la ecografía tridimensional para el estudio de la anatomía fetal

Luis T. Mercé

Hospital Ruber Internacional, Madrid, España



Mercé describe su artículo editado en *Journal of Ultrasound in Medicine* 27(7):1053-1063, Jul 2008. La colección en papel de *Journal of Ultrasound in Medicine* ingresó en la Biblioteca Biomédica SIIC en 2008. Indizada en **SIIC Data Bases**.

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

Madrid, España (especial para SIIC)

El examen de la morfología fetal a las 20 semanas es esencial en el estudio ecográfico del feto, aunque se necesita un tiempo mínimo (en España se recomiendan 20 minutos) si se pretende aumentar su fiabilidad.¹⁻⁵ Recientemente se demostró que a partir de los volúmenes fetales tridimensionales se puede interpretar la ecografía morfológica del feto, reduciendo significativamente el tiempo con respecto a la ecografía estándar 2D.⁶⁻⁹ También se propuso su utilidad para el diagnóstico de las anomalías congénitas fetales.¹⁰ La imagen ecográfica tomográfica (IET) es una modalidad nueva que permite una representación tomográfica de las imágenes 2D de forma automática.^{11,12} El propósito principal de este trabajo fue evaluar la precisión de los volúmenes 3D en el estudio de la morfología fetal según lo recomendado para la ecografía 2D de cribado de malformaciones fetales en nuestro medio.

También se evaluó la reproducibilidad intraobservador de la técnica y el efecto de la experiencia (tiempo de utilización) sobre la efectividad del procedimiento.

Para ello se evaluó la morfología fetal en 40 gestaciones normales entre las 18 y 22 semanas de embarazo. Se empleó la plataforma digital Voluson 730 Expert (General Electric, Medical System, Madrid, España). Este equipo estaba provisto de una sonda convex abdominal multifrecuencia (4-8 MHz) que tiene un ángulo de insonación máximo de 250°.

Todas las exploraciones incluyendo ecografía en modo 2D, Doppler y la adquisición e interpretación de los volúmenes fetales 3D fueron realizadas por un único médico ecografista. Este médico tenía una experiencia de 20 años en ecografías obstétricas en modo 2D y de 5 años en modo 3D. Los volúmenes fueron almacenados en un disco duro. La mitad de los casos se estudiaron en julio de 2006 y el resto de evaluó durante el mes siguiente de finalizar su recolección. Todos los casos fueron analizados de nuevo en una única vez cuatro meses más tarde (junio de 2007) de terminar el primer estudio.

La adquisición de los volúmenes 3D se realizó al finalizar la exploración en modo 2D y Doppler, aunque ocasionalmente se intercalaron después de realizar la biometría fetal. En todos los casos se registró el tiempo total de adquisición.

En todos los fetos se intentó obtener cuatro volúmenes: volumen de la cabeza, del tórax, del abdomen y de la cara. Debido a la posición fetal, el volumen de la cara no se pudo obtener en cuatro fetos (10% de los casos).

En algunos casos se repitió la adquisición del volumen al interferir los movimientos fetales en su adecuada captura.

La técnica de adquisición de los volúmenes se realizó según las recomendaciones de Abuhamad,¹³ revisadas por el grupo MISUS.⁷ El volumen de la cabeza se obtuvo a partir del plano de medida del diámetro biparietal. El volumen del tórax se obtuvo a partir del corte cardíaco de cuatro cámaras procurando que el ápex cardíaco estuviera orientado hacia la cara anterior del útero. El volumen del abdomen se capturó desde el plano de medida del perímetro abdominal. El volumen de la cara se obtuvo a partir del plano en el que se visualiza el perfil fetal en el modo 2D. Todos los volúmenes se capturaron con un ángulo de adquisición de 65°.

El estudio de los volúmenes se realizó por navegación "manual" dentro de los volúmenes en su representación (*display*) multiplanar u ortogonal, y por la representación tomográfica "automática" de la imagen ecográfica tomográfica (IET). Los tiempos empleados para cada técnica y los gastados en la obtención de la biometría fetal (medición del diámetro biparietal, perímetro cefálico y perímetro abdominal) fueron medidos con un cronómetro.

El estudio 3D con navegación multiplanar e IET identificó correctamente 2 583 estructuras fetales de 2 800 posibles (92.2%). En el volumen de la cabeza se identificaron 911 estructuras de 960 posibles (94.9%). En el del tórax se identificaron 807 estructuras de 880 posibles (91.7%). En el volumen del abdomen se identificaron 865 de 960 (90.1%). La IET permitió ver hasta 14 estructuras no vistas en el estudio multiplanar, mejorando el estudio en 10 fetos (25%).

El acuerdo intraobservador para el número de estructuras morfológicas fetales visibles en los volúmenes 3D fue bueno ($k = 0.78$; $p < 0.001$). La reproducibilidad intraobservador para las diferentes medidas fetales fue adecuada. Los índices de correlación intraclase del DBP, PC y PA fueron, respectivamente, 0.93, 0.88 y 0.93.

El tiempo medio de la exploración en modo 2D fue de 10.11 ± 2.50 minutos. Para capturar un total de 156 volúmenes válidos para estudiar *off-line* se empleó 1 hora y 1.5 minutos, lo que significa una media de 24 segundos por volumen. El tiempo total del estudio 3D en el segundo examen fue 7.23 ± 1.17 minutos, significativamente menor de 9.96 ± 1.53 empleado en el primero. Todos los tiempos empleados en la realización de la biometría, navegación multiplanar y IET disminuyeron significativamente en el segundo examen.

Nuestros resultados están de acuerdo con los obtenidos por Benacerraf y col.^{8,9} al poner de manifiesto una elevada precisión de los volúmenes 3D para realizar la biometría fetal y evaluar las estructuras anatómicas fetales. El examen de los volúmenes 3D identifica correctamente un 92.2% de las

estructuras anatómicas fetales vistas en modo 2D. Un dato interesante es que la IET mejora la identificación de las estructuras anatómicas fetales en un 35% de los fetos. Entre las estructuras que se beneficiaron de la utilización de la IET son el *cavum* del *septum pellucidum*, los pedúnculos cerebrales, salida de la aorta, entrada de las cavas, vesícula biliar, riñón, vejiga y genitales externos.

La principal limitación del presente trabajo fue no incluir la evaluación de las extremidades fetales en los volúmenes 3D. Benacerraf y col.⁹ refieren más de un 90% de visualización de ambos brazos y piernas a partir de los volúmenes de la cabeza, del pecho y uno específico para las piernas. Según nuestra experiencia, las extremidades resultan más fáciles de evaluar entre las 12 y 16 semanas.

Otro interesante hallazgo es que los tiempos para realizar la biometría fetal, la navegación multiplanar y la IET disminuyeron significativamente entre el primero y el segundo examen. El tiempo total empleado en el examen 3D disminuyó desde algo menos de 10 minutos hasta algo más de 7 minutos, lo que significa una mejora de alrededor de un 30%. Por lo tanto, el tiempo de aprendizaje o experiencia se traducirá en una disminución en tiempo usado para la interpretación adecuada de los volúmenes 3D.

Además de una disminución del tiempo de estudio, la tecnología 3D puede mejorar la eficiencia de la exploración fetal al hacer posible interpretar los volúmenes 3D *off-line* con un software específico en un ordenador personal y sin la paciente. El tiempo total destinado a la adquisición de los volúmenes fetales en las 40 gestaciones fue de 1 hora y 1.5 minutos, mientras que el tiempo total de la exploración morfológica 2D fue de 6 horas 44 minutos. Esto significa que si sólo se hubieran capturado los volúmenes 3D para ser interpretados posteriormente *off-line* en un ordenador personal, el ecógrafo hubiera estado sin utilizar 5 horas 42 minutos. Durante este tiempo se podrían realizar, de acuerdo con el tiempo medio de la exploración 2D referido en este estudio, hasta 33 ecografías 2D de cribado morfológico fetal.

Nuestros resultados comprobaron una elevada precisión del examen de los volúmenes fetales 3D para evaluar las estructuras anatómicas fetales. También hemos demostrado una excelente reproducibilidad intraobservador y una disminución del tiempo de estudio a medida que aumenta la experiencia del observador. Todos estos datos y el poco tiempo invertido en adquirir los volúmenes fetales 3D básicos (2 minutos) invitan a proponer la captura de volúmenes tridimensionales como parte de la exploración ecográfica fetal de rutina. Además, la interpretación de los volúmenes *off-line* en un ordenador personal podría aumentar la eficiencia de la exploración al permitir explorar más pacientes en el mismo ecógrafo.

Saude cardiovascular de população adulta de São Paulo

Renata Furlan Viebig

Instituto do Coração da Faculdade de Medicina da USP, São Paulo, Brasil



Furlan Viebig describe su artículo editado en **Arquivos Brasileiros de Cardiologia** 86(5):353-360, May 2006.

La colección en papel de **Arquivos Brasileiros de Cardiologia** ingresó en la Biblioteca Biomédica SIIC en 2003.

Indizada en Index Medicus, Medline, Excerpta Medica, Embase, Lilacs (Bireme) y SIIC Data Bases.



www.siic.salud.com/tit/pp_distinguidas.htm
www.siic.salud.com/lmr/ppselehtm.php

São Paulo, Brasil (*especial para SIIC*)

Atualmente, as doenças (*enfermidades*) cardiovasculares são a causa mais freqüente de morbi-mortalidade no Brasil (300 000 mortes/ano), sendo responsáveis por 34% das causas de óbito no município de São Paulo.^{1,2} Estudos epidemiológicos sobre fatores de risco para doenças cardiovasculares foram conduzidos em regiões metropolitanas do Brasil,³⁻⁹ baseados nas diretrizes propostas pela American Heart Association (AHA).¹⁰ Contudo, não há referências de trabalhos que tenham (*hayan*) sido baseados em recomendações da Sociedade Européia de Cardiologia (SEC),¹¹ propostas em 1998, que da mesma forma que a AHA, são baseadas no controle dos principais fatores de risco conhecidos, dentre eles: tabagismo, obesidade, dislipidemias, diabetes mellitus, hipertensão arterial, dieta e inatividade física. Portanto, o presente trabalho teve como objetivo avaliar (*evaluar*) o perfil de fatores de risco para doenças cardiovasculares em indivíduos da Região Metropolitana de São Paulo, utilizando-se os parâmetros propostos pela SEC. Foram estudados 200 indivíduos, homens e mulheres, voluntários, participantes do projeto "Avaliação Cardiológica" do Ambulatório Geral – InCor, seguindo os seguintes critérios de inclusão: a) a partir de 20 anos de idade, de ambos os sexos; b) com exame cardiológico, ECG, radiografia de

tórax, testes ergométricos e ecocardiogramas sem alterações; c) que faziam parte do projeto "Avaliação Cardiológica" em 2002.

Foram coletadas (*recoletadas*) informações sobre nível sócio-econômico, tabagismo, consumo de álcool, medidas antropométricas (índice de massa corpórea e circunferência abdominal), dieta, atividade física, níveis de lipídeos séricos, glicemia e pressão arterial. Um recordatório de 24 horas foi aplicado para cada participante com intuito (*intenção*) de obter informações sobre todos os alimentos e bebidas consumidos nas 24 horas prévias à entrevista. Assim, a ingestão média de colesterol dietético e de lipídeos totais da população foi estimada.

O nível de atividade física foi estimado através da aplicação do Questionário Internacional de Atividade Física (IPAQ-8) e de resultados de testes de esforço, em equivalentes metabólicos (METS).

A amostra (*muestra*) foi composta por 61.5% de indivíduos do sexo feminino e 38.5% do sexo masculino, com idades médias de 41.7 anos (mediana = 42.64) e 41.0 anos (mediana = 43.04). A maioria da população estudada (75%) foi composta por indivíduos brancos, sendo que negros e orientais corresponderam a 4.5% e 3.5% dos indivíduos, respectivamente. Cerca de 37.5% dos participantes apresentavam o ensino (*enseñanza*) médio completo ou superior incompleto (12 ou mais anos de estudo). Aproximadamente 75% dos homens e 52% das mulheres eram trabalhadores ativos.

Observou-se baixa (*baja*) prevalência de tabagismo (22%), sendo 30% dos homens e 17% das mulheres estudados ($p = 0.034$). O consumo diário de álcool foi observado em 14% dos homens e nenhuma das mulheres. Em geral, a população de nosso estudo apresentou um grau elevado de sobrepeso (47%) (IMC = 25-29.9 kg/m²) e obesidade (12%) (IMC = 30.0 kg/m²), que aumentava de acordo com a faixa etária ($p = 0.011$). Os valores médios de IMC encontrados foram de 25.0 kg/m² (mediana = 24.2) para homens e de 25.4 kg/m² (mediana = 24.8) para mulheres.

Com respeito aos resultados laboratoriais, foi observado que 67.6% dos homens apresentavam níveis séricos de colesterol total maior do que 190 mg/dl, que estavam associados ao hábito de fumar ($p = 0.035$) e que os níveis de colesterol aumentavam conforme aumentava a faixa etária ($p = 0.002$) e o IMC ($p = 0.013$).

Em nossa população de estudo, encontramos níveis médios de LDL-colesterol de 130.6 mg/dl para homens e 127.5 mg/dl para mulheres, não sendo encontradas diferenças estatisticamente significativas entre os sexos ($p = 0.554$). Níveis séricos de HDL-colesterol inferiores a 40 mg/dl associaram-se de forma significativa ao tabagismo ($p = 0.009$) e à baixa capacidade de esforço ao teste ergométrico ($p = 0.008$). A análise do nível de atividade física, segundo o IPAQ-8, mostrou 6% de indivíduos totalmente sedentários (4.5% dos homens e 6.5% das mulheres). A ingestão média, tanto de gorduras totais (cerca de 30% da energia total consumida) como de colesterol dietético (236 mg para homens e 183.9 mg para mulheres) apresentou-se dentro dos parâmetros recomendados pela SEC.

Observou-se que 40% dos indivíduos estudados ultrapassavam o limite para o consumo diário de sal, com predomínio de homens ($p = 0.011$).

Quando comparamos as características sócio-econômicas de nossa população com a população do município de São Paulo, segundo os dados do último Censo do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE),¹² encontramos que a distribuição com respeito a idade, gênero e grupo étnico foi muito similar. Porém, os participantes do estudo apresentaram um nível sócio-econômico e de escolaridade ligeiramente superior ao

reportado pelo IBGE.

Os pacientes de nosso estudo foram selecionados de forma aleatória, a partir de voluntários para o programa de check-ups cardiológicos do Ambulatório Geral estudado. O caráter voluntário de participação de nossa população poderia explicar um nível sócio-econômico superior ao referido pelo IBGE,¹² pois as pessoas que voluntariamente preocupam-se em seu estado de saúde avaliado por meio de um check-up seriam, em princípio, indivíduos com nível sócio-econômico-cultural superior e com maior acesso a melhor informação.

Nossos resultados com relação ao excesso de peso parecem ir de encontro (*ir al encuentro*) a estas predições e são superiores às prevalências de sobrepeso e obesidade encontradas em regiões metropolitanas brasileiras.^{8,13,14} Quando comparamos nossos achados com os resultados de um recente estudo realizado para analisar o nível de atividade física de indivíduos de 29 cidades do Estado de São Paulo,¹⁵ que utilizou o IPAQ-8, observamos que os autores encontraram uma prevalência ainda menor de sedentários do que a observada em nosso estudo, de aproximadamente 6% na região metropolitana de São Paulo, utilizando os mesmos pontos (*puntos*) de corte.¹⁶

Dessa forma, observamos que a população do presente estudo apresentou maior risco de doenças cardiovasculares, segundo a SEC, especialmente devido à elevada prevalência de sobrepeso, em concordância com a atual tendência secular no país, e aos altos níveis séricos de colesterol total e LDL-colesterol observados.

Estudio de la vascularización uterina mediante angiografía 3D power Doppler en mujeres con dismenorrea primaria

Pedro Royo

Hospital San Jorge, Huesca, España



Royo describe su artículo editado en *Journal of Ultrasound in Medicine* 27(7):1003-1010, Jul 2008.

La colección en papel de *Journal of Ultrasound in Medicine* ingresó en la Biblioteca Biomédica SIIC en 2008.

Indizada en SIIC Data Bases.



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

Huesca, España (especial para SIIC)

El objetivo fue evaluar la vascularización miometrial mediante angiografía power-Doppler 3D (3D PDA) en mujeres con diferentes grados de dismenorrea primaria en el momento de máximo dolor menstrual con el objeto de incrementar el conocimiento fisiopatológico de uno de los trastornos ginecológicos más frecuentes. Dado que es conocido que existe un fenómeno vascular implicado en la génesis de la dismenorrea y que la ecografía 3D permite estudiar la globalidad de la vascularización miometrial, nuestra hipótesis es que la vascularización miometrial de las mujeres con dismenorrea primaria en el momento de máximo dolor menstrual es diferente de la de aquellas sin dismenorrea primaria, este hecho puede ser demostrado mediante el empleo de 3D PDA.

Se realizó un estudio transversal en la Clínica Universitaria de Navarra, Pamplona (España), en el período comprendido entre enero de 2006 y enero de 2008. Se contó con una muestra final de 102 mujeres, en las que se analizaron las siguientes variables cuantitativas epidemiológicas: edad, número de partos, cantidad de años tras la menarquia, el número de años de menstruaciones dolorosas y el VAS de la última menstruación (VASUM) puntuado de 0 (no dolor) a 10 (máximo dolor). Las variables cualitativas epidemiológicas analizadas fueron: nivel de estudios (primarios, secundarios o universitarios). También fue reclasificada la variable VASUM como variable ordinal (no dolor-dolor leve: 0-3 puntos, dolor moderado: 4-6 puntos, dolor intenso: 7-10 puntos). Fueron consideradas las siguientes variables cuantitativas ecográficas: volumen de los 5 mm internos miometriales y volumen miometrial total (medidos en cm^3), y los tres índices vasculares 3D PDA para los 5 mm internos miometriales y el total del espesor miometrial: índices de vascularización (VI5mm, VItotal), expresado en porcentaje; índices de flujo (FI5mm, FITotal), en escala de 0 a 100, índices de vascularización-flujo (VFI5mm, VFITotal), también en escala de 0 a 100. Se consideró un nivel de significación $p < 0.05$.

Las pacientes con dismenorrea primaria intensa no tienen un volumen uterino diferente de aquellas con dismenorrea moderada, leve o sin ella ($p > 0.05$). Se observó una correlación significativa entre la vascularización de los 5 mm internos del miometrio (unión mioendometrial) y el miometrio total de las pacientes estudiadas, medida según 3D PDA ($p < 0.05$). La vascularización de los 5 mm internos del miometrio (unión mioendometrial)

es mayor que en el miometrio total medida según 3D PDA en todas las pacientes ($p < 0.05$). Las mujeres con dismenorrea primaria intensa tienen una mayor vascularización de los 5 mm internos del miometrio (unión mioendometrial) que las pacientes con dismenorrea primaria leve o sin dolor ($p < 0.05$). Las pacientes con dismenorrea primaria intensa tienen una mayor vascularización del miometrio total que las pacientes con dismenorrea primaria leve o sin dolor ($p < 0.05$).

En la actualidad todavía existen algunas lagunas en el conocimiento fisiopatológico de la dismenorrea primaria, son muchas y diversas las líneas de trabajo en las que se ha investigado y se investiga actualmente. La utilización de pruebas de imagen no invasivas (resonancia magnética y ecografía Doppler) ha proporcionado en los últimos años una valiosa información, *in vivo*, sobre la actividad biomecánica y la vascularización uterinas, ambas están interrelacionadas con la génesis de la dismenorrea primaria. Teniendo en cuenta las limitaciones de la técnica 3D PDA, y tras el análisis por grupos de dolor, se obtuvo un hallazgo *a priori* inesperado: un aumento de vascularización miometrial significativo en las mujeres con dismenorrea primaria en el momento de máximo dolor (sobre las mujeres sin dolor o con dolor leve) con una gran correlación en todo el espesor miometrial.

Este hallazgo se consideró en principio contrario a la teoría clásica de la dismenorrea primaria. Según ésta, un tono uterino basal aumentado así como contracciones de mayor frecuencia, amplitud e intensidad deberían haber producido la conocida secuencia: vasoconstricción miometrial, isquemia y dolor. En principio lo esperado hubiera sido encontrar una menor presencia vascular intramiometrial en las mujeres con más dolor; hecho que fue estudiado y correlacionado mediante Doppler pulsado de todo el árbol vascular uterino por diversos autores.

El sistema venoso miometrial sigue, como sabemos, una red paralela a su homóloga arterial y al igual que ésta puede ser detectada (pero no diferenciada de la arterial) mediante el mapa color 3D PDA. Este dato nos hace pensar que el aumento de la vascularización miometrial en las mujeres con dismenorrea primaria intensa podría corresponderse con estasis venosa miometrial, secundaria a la misma disfunción motriz uterina que genera la dismenorrea intensa y que dificulta el retorno venoso miometrial. La sangre venosa estancada, también rica en prostaglandinas, podría potenciar el trastorno mecánico que, a su vez, genera el dolor intenso en estas pacientes. Mejorar la objetividad del dolor menstrual, analizando rangos de dolor con cuestionarios específicos podría clarificar datos sobre la fisiopatología de los estados intermedios de dolor en la dismenorrea primaria, probablemente el más teñido de subjetividad en las pacientes, dado el cortejo sintomático que puede acompañar el dolor en la dismenorrea primaria. La angiografía 3D power-Doppler (3D PDA) es un método de evaluación útil y objetivo de la vascularización uterina, y más concretamente miometrial, que evidencia un aumento de la vascularización en las mujeres con dismenorrea primaria intensa, que podría corresponderse con estasis venosa intramiometrial.

Alteraciones en la ideación de pacientes anoréxicas y sus implicaciones

Carmen García Alba

Instituto José Germain de Leganés, Madrid, España



García Alba describe su artículo editado en *Revista de la Asociación Española de Neuropsiquiatría* 23(87):9-29, Jun 2003. La colección en papel de *Revista de la Asociación Española de Neuropsiquiatría* ingresó en la Biblioteca Biomédica SIIC en 2002. Indizada en *SIIC Data Bases*.



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

Madrid, España (especial para SIIC)

Se realizó un estudio comparativo con muestras adolescentes: 50 pacientes anoréxicas, tipo restrictivo, 50 pacientes deprimidas y 50 no pacientes como grupo de control, de edades comprendidas entre 13 y 16 años. Se evalúa su personalidad con el test Rorschach, utilizado básicamente como test perceptual-cognitivo, siguiendo el Sistema Comprensivo de Exner (1986, 2003); se recoge la información estructural del protocolo, básicamente cuantitativa, para posibilitar un ulterior tratamiento informático/estadístico de los datos (análisis de varianza, chi-cuadrado, análisis discriminante, validez interpuntuadores).

En el área del Funcionamiento Cognitivo se comprueba que la forma en que estas adolescentes registran la información que procede de su entorno (Procesamiento) y la traducción a otros códigos que realizan de esta información procesada (Mediación), es bastante similar en los tres grupos evaluados. Sin embargo, el modo en que esta información es posteriormente conceptualizada, la forma en que se elaboran y construyen nuevos conceptos (Ideación), es significativamente distinta en las pacientes anoréxicas.

Estas adolescentes anoréxicas utilizan la reflexión deliberada en gran medida, aunque de forma rígida. Su pensamiento, habitualmente bien ajustado, presenta ocasionales ideas erróneas que pueden llegar a tener características similares a las operaciones de tipo delirante. Es un pensamiento muy pasivo,

que las hace más vulnerables a la aceptación de ideas sin someterlas a ningún tipo de crítica, y que resulta muy poco eficaz, pues da vueltas a las ideas sin buscar soluciones, entrando en una especie de rumiación en cortocircuito que mantiene ocupado al sujeto, pero de forma totalmente improductiva. Aunque esta forma de pensar puede manifestarse en la clínica con una apariencia obsesiva, ni la forma de procesar la información ni la forma de codificarla corresponden al funcionamiento cognitivo obsesivo. Sobre la base de estos resultados podemos entender que estas adolescentes, que están en un período evolutivo de grandes cambios y desorientaciones en relación con la propia imagen, ante algún acontecimiento vital, y a partir de cierta vulnerabilidad biológica, debido a las alteraciones de su ideación acepten sin crítica ideas irracionales dominantes en nuestra cultura, en la que la delgadez aparece como modelo único, compendio de inteligencia, belleza y éxito, quedando atrapadas en este tipo de ideas, de las que no pueden salir ni hacer crítica aunque razonen adecuadamente en otros temas, refugiándose en una imagen totalmente fantaseada que se convierte en el eje de sus intereses. Los recursos que poseen para decidir conductas y llevarlas a término deliberadamente y su escasa tendencia a la introspección posibilitan que su decisión de no comer, basada en reflexiones distorsionadas y aceptadas pasivamente, tenga gran fuerza y, por ello, sea tan difícil de modificar.

Las implicaciones prácticas que se derivan tienen una doble vertiente: a) al diseñar un plan de intervención terapéutica global, deberá incluirse una parte de éste encaminada a modificar esta ideación, para lo cual la reestructuración cognitiva parece ser una estrategia idónea; b) en el tema de prevención, según estos resultados, sería importante, desde sectores como el educativo, enseñar a nuestros adolescentes a resolver problemas, tomar decisiones, desarrollar su capacidad crítica y conductas asertivas, etc., para dotarlas de recursos psicológicos suficientes que las capaciten para afrontar de forma adecuada las dificultades que les plantea un entorno que cada vez se torna más complejo, sin recurrir a respuestas inadecuadas o claramente patológicas.

O perfil de citocinas asociado com esquistossomose crônica humana

Amélia Ribeiro de Jesus

Hospital Universitário Professor Edgard Santos, Salvador, Brasil



Ribeiro de Jesus describe su artículo editado en *Infection and Immunity* 72(6):3391-3397, Jun 2004.

La colección en papel de *Infection and Immunity* ingresó en la Biblioteca Biomédica SIIC en 2003. Indizada en *Agricola*, *Biosis*, *Current Awareness in Biological Sciences*, *Current Contents*, *Index Medicus*, *Embase*, *Microbiology Abstracts*, *Science Citation Index* y *SIIC Data Bases*.



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

Salvador, Brasil (especial para SIIC)

A esquistossomose é uma doença (*enfermedad*) parasitária crônica que afeta cerca de 200 milhões de pessoas em diversos países da América do Sul, África e Ásia.¹⁻³

As formas graves da doença são mediadas pela (*por la*) reação inflamatória em torno dos ovos (*huevos*) impactados no sistema porta do fígado (*portal del hígado*), produzindo uma reação granulomatosa que evolui (*evoluciona*) para fibrose periportal. A fibrose compromete a circulação porta hepática, levando a circulações colaterais e complicações graves como sangramento digestivo.⁴⁻⁶

Recentes estudos têm mostrado que uma cascata (*casacada*) de citocinas controlam o desenvolvimento destas lesões.⁷⁻⁹ Em esquistossomose murina as citocinas tipo 2 como IL-4, IL-5 e IL-13 estão associadas com a formação do granuloma. Entretanto, na esquistossomose humana, estudos têm mostrado resultados controversos.

O presente estudo visa avaliar (*busca evaluar*) o perfil de citocinas em sobrenadantes de PBMC estimuladas com antígeno solúvel de ovo de schistosoma em pacientes com diferentes estágios de fibrose hepática e verificar o perfil de citocinas associadas aos estágios iniciais de fibrose hepática esquistossomótica.

Exames clínicos e ultrassonográficos foram realizados em 94 indivíduos de duas (*dos*) áreas endêmicas de esquistossomose. Usando o critério estabelecido em 1993 pela OMS para classificação ultrassonográfica da

fibrose hepática. O perfil de citocinas em sobrenadantes de PBMC estimuladas com antígenos de *S. mansoni*, SEA (antígeno solúvel de ovo) e SWAP (antígeno solúvel de verme adulto), foi avaliado em 3 grupos de indivíduos: grau (*grado*) 0 e I (n = 58), grau II (n = 22) e grau III (n = 14). Concentrações mais elevadas de IL-5, foram observadas nos sobrenadantes de PBMC estimuladas com SEA em pacientes com grau III de fibrose hepática (669 ± 815,6 pg/ml), quando comparado com grau I (93 ± 248,4 pg/ml), p = 0.01 e grau II (11 ± 29,8 pg/ml) p = 0.009, Mann-Whitney. As concentrações de IL-10 também foram mais altas nos indivíduos com grau III de fibrose hepática (187 ± 110 pg/ml), quando comparados com os de grau I (63 ± 62,9 pg/ml), p = 0.01 e II (66 ± 53 pg/ml), p = 0.03. Em relação a IL-13, as concentrações foram também mais elevadas no grau III (116 ± 120,9 pg/ml), quando comparadas com o grau I (24 ± 11,4 pg/ml) p = 0.0009 e grau II de fibrose hepática (86 ± 166,5 pg/ml), p = 0.05. Não foram observadas diferenças significantes entre as concentrações de IFN-g, TNF-a e TGF-b nos sobrenadantes de PBMC estimuladas com SEA entre os três grupos de pacientes.

Em PBMC estimuladas com SWAP, as concentrações de IL-5 foram elevadas em todos os grupos de pacientes, sendo significativamente mais elevadas nos indivíduos com grau III (2219 ± 2011) em relação ao grau I (1043 ± 1844), p = 0.03, Mann-Whitney. As concentrações de IFN-g foram mais elevadas nos pacientes com grau II de fibrose (257 ± 354) em relação ao grau I (104 ± 189) e III de fibrose (39 ± 58 pg/ml). Não foram observadas diferenças significantes (p > 0.05) nas concentrações de TNF-a e IL-10 entre os três grupos.

Apesar de buscas ativas para tratamento dos pacientes, foi observado que 21 indivíduos não haviam sido tratados após (*después*) um ano da realização da ultrasonografia. Este exame foi repetido, sendo detectado que 19 (90%) aumentaram as medidas do espaço periportal e 12 (57%) apresentaram um aumento no grau de fibrose hepática. A avaliação da resposta imune foi repetida em 19 desses pacientes sendo observado um aumento nas concentrações de IL-5 e IL-13 em 50% dos pacientes, IL-10 em 39%, TGF-b em 43% e TNF-a em 33% em sobrenadantes de PBMC estimuladas com SEA. As concentrações de IL-5 e IL-13 foram significativamente mais

altas na segunda avaliação (206 ± 434 e 89.7 ± 56 pg/ml, respectivamente) em comparação com as da primeira avaliação (19 ± 62 e 9.6 ± 11 pg/ml, respectivamente, $p = 0.03$ e $p = 0.04$, respectivamente, Wilcoxon signed rank). Não foram observadas diferenças significantes entre os níveis IFN- γ , TNF- α , IL-10 e TGF- β em sobrenadantes de CMSP na segunda avaliação em comparação com a primeira.

Esses dados sugerem que nas fases iniciais da formação de fibrose hepática na

esquistossomose, as citocinas do tipo 2, principalmente IL-4 e IL-13 parecem ter importância na fisiopatogênese dessas lesões, em analogia ao modelo experimental em camundongos (*ratones*). A observação de que a IL-10 está também associada ao grau III de fibrose hepática, sendo IL-10 e TGF- β aumentada nos indivíduos que apresentaram uma evolução do grau de fibrose sem tratamento sugere uma tentativa da resposta imune de modular este processo, embora o TGF- β tenha (*tenga*) também efeitos fibrogênicos.

Quimioterapia con desmopresina en cáncer mamario

Giselle V. Ripoll

Universidad Nacional de Quilmes, Quilmes, Argentina



Ripoll describe su artículo editado en *Anticancer Research* 28(5A):2607-2612, Sep 2008.

La colección en papel de *Anticancer Research* ingresó en la Biblioteca Biomédica SIIC en 2006. Indizada en Current Contents (Life Sciences), Science Citation Index, Index Medicus, Biological Abstracts, Chemical Abstracts, Excerpta Medica, University of Sheffield Biomedical Information Service, Current Clinical Cancer, AIDS Abstracts, Progress in Palliative Care, Cambridge Scientific Abstracts, Cancergram (International Cancer Research Data Bank), Medline, Reference Update - RIS Inc., Pascal-CNRS, Inpharma-Reactions (Datastar, BRS), CABS, Immunology Abstracts, Telegen Abstracts, Genetics Abstracts, Nutrition Research Newsletter, Dairy Science Abstracts, Current Titles in Dentistry, Inpharma Weekly, BioBase, MedBase, Investigational Drugs Database y **SIIC Data Bases**.



www.siic.salud.com/tit/pp_distinguidas.htm
www.siic.salud.com/lmr/ppselehtm.php

Quilmes, Argentina (*especial para SIIC*)

La incorporación de nuevos compuestos selectivos con buena tolerabilidad combinados a los tratamientos oncológicos convencionales ha comenzado a aportar logros interesantes en los últimos años. Los adelantos en biología molecular y celular llevaron a redescubrir los péptidos como herramientas terapéuticas de utilidad en cáncer. Poseen una alta afinidad al interactuar con una molécula blanco y, además, las tecnologías modernas para la obtención de péptidos sintéticos aseguran su producción a gran escala.

La desmopresina es un análogo sintético peptídico de la hormona vasopresina,

que ha sido utilizada durante la cirugía para prevenir hemorragias en pacientes con defectos de la coagulación. Resultados recientes en modelos experimentales y estudios clínicos revelaron que el tratamiento perioperatorio con desmopresina es capaz de minimizar la diseminación y supervivencia de células malignas durante la cirugía de cánceres agresivos.

Al actuar sobre receptores específicos presentes en las células tumorales y en el endotelio microvascular, el péptido ejercería un doble mecanismo antitumoral: a) acción citostática y angiostática en las células tumorales, estimulando señales intracelulares antiproliferativas y generando un ciclo proteolítico que lleva a la producción de angiostatina; b) liberación endotelial de factores de la coagulación, que mejoran la hemostasia e interfieren la nidación de células metastásicas.

En este trabajo se exploraron por primera vez los efectos antitumorales de la desmopresina en combinación con agentes quimioterapéuticos, utilizando un modelo de carcinoma mamario metastásico en ratones endocriados. La administración endovenosa de desmopresina junto a ciclos de carmustina evitó la infiltración del tumor primario sobre la piel, y la combinación con paclitaxel redujo la progresión metastásica de la enfermedad. *In vitro*, la desmopresina mostró actividad antiproliferativa sobre cultivos de las mismas células de carcinoma mamario, aunque no produjo una potenciación evidente de la acción citotóxica de la carmustina o el paclitaxel.

La conclusión más destacada a partir de estas observaciones experimentales es que la desmopresina despliega una acción biológica que contribuye a contener la agresividad de los tumores mamaros residuales durante la quimioterapia. Al considerar los avances recientes logrados con la administración combinada de agentes terapéuticos en el cáncer de mama, nuestros resultados aportan las primeras evidencias acerca del valor de los análogos de la vasopresina como complemento de los agentes citotóxicos convencionales.

Efecto antitumoral de los antihistamínicos H1 en líneas tumorales humanas

María Dolores Boyano López

Facultad de Medicina y Odontología, Universidad del País Vasco, Leioa, España



Boyano López describe su artículo editado en *Oncology Research* 14(7-8):363-372, 2004.

La colección en papel de *Oncology Research* ingresó en la Biblioteca Biomédica SIIC en 2003. Indizada en Current Contents/Life Sciences, Science Search, Science Citation Index, Research Alert, Medlars, Medline, Index Medicus, Biosis y **SIIC Data Bases**.



www.siic.salud.com/tit/pp_distinguidas.htm
www.siic.salud.com/lmr/ppselehtm.php

Leioa, España (*especial para SIIC*)

Los antagonistas del receptor H1 de la histamina inducen muerte celular por apoptosis en diferentes líneas tumorales humanas de leucemia linfoblástica aguda (LLA) y melanoma cutáneo, lo que sugiere el posible potencial terapéutico de estas drogas en el tratamiento de estos cánceres.

La apoptosis es la forma fisiológica de muerte celular que se caracteriza por la presencia de modificaciones morfológicas y bioquímicas especiales que las diferencian de la muerte celular patológica o necrosis. La mayoría de los agentes antitumorales actúan induciendo apoptosis en las células diana a través de dos mecanismos celulares diferenciados: la vía intrínseca o mitocondrial y la vía extrínseca o mediada por receptores de muerte. A través de una serie de mediadores celulares se activa una cascada de enzimas proteolíticas llamadas caspasas que juegan un papel muy importante en la iniciación y terminación del proceso apoptótico.

La histamina es una amina biogénica que actúa a través de receptores conocidos como H1, H2, H3 y H4, los cuales difieren en su localización y vías de transducción de la señal. Los receptores H1 se expresan en la superficie de diferentes tipos celulares normales y tumorales. La difenhidramina, la terfenadina, el astemizol y la triprolidina son antagonistas del receptor H1

de la histamina que se emplean en el tratamiento de enfermedades alérgicas y presentan, en general, pocos efectos adversos.

El efecto de la histamina sobre la proliferación de las células tumorales se estudia desde hace muchos años, se describieron muchos hechos contradictorios y se está administrando en algunos ensayos clínicos de inmunoterapia antitumoral. Por ello, el objetivo de nuestro trabajo es estudiar *in vitro* el efecto de la histamina y de sus antagonistas en dos líneas celulares de LLA denominadas CCRF-CEM y Jurkat y en cuatro líneas de melanoma cutáneo (A375, Hs294T, HT144 y MJOI).

El tratamiento de las células tumorales con histamina exógena incrementó moderadamente la proliferación celular. Por el contrario, los antihistamínicos H1 indujeron apoptosis de manera dependiente de la dosis y del tiempo. La apoptosis inducida por estos agentes se analizó mediante estudios morfológicos y ultraestructurales y se cuantificó mediante citometría de flujo analizando la presencia de fosfatidilserina en la superficie externa de la membrana de las células tumorales y el porcentaje de células hipodiploides. También se observó la liberación de citocromo C al citosol de las células que fue parcialmente inhibido cuando se sobreexpresa la proteína antiapoptótica Bcl-2. Estos resultados sugieren que en el proceso apoptótico inducido por los antihistamínicos H1 está implicada la ruta mitocondrial. En linfocitos humanos obtenidos de sangre periférica y en fibroblastos embrionarios, los antihistamínicos inhibieron la proliferación celular sin inducir apoptosis. Estos resultados sugieren que la histamina es un factor de supervivencia importante para las células tumorales y para las células normales estudiadas y abren una vía de estudio sobre la utilización de los antihistamínicos H1 como potentes agentes citotóxicos en el tratamiento de algunos tipos de cánceres. Futuros estudios nos permitirán discernir las vías de transducción de la señal activadas asociadas al efecto apoptótico inducido por los antihistamínicos H1 y su efecto en otros tipos de tumores.

Teratogenicidade: importância do uso discriminado de medicamentos durante a gestação

Ana C. Batista Sousa

Instituto Tocantinense Presidente Antônio Carlos, Araguaína, Brasil



Batista Sousa describe su artículo editado en *Journal Brasileiro de Medicina* 90(6):36-40, Jun 2006.

La colección en papel de *Journal Brasileiro de Medicina* ingresó en la Biblioteca Biomédica SIIC en 2003.

Indizada en SIIC Data Bases.



www.siic.salud.com/tit/pp_distinguidas.htm
www.siic.salud.com/lmr/ppselechtm.php

Araguaína, Brasil (especial para SIIC)

O uso de medicamentos durante o estado gestacional, apesar de ser um tema bastante discutido nos mais diversos meios de comunicação, continua tendo (*sigue teniendo*) sua aplicação prática marcada pelo descaso (*rechazo*), fato (*hecho*) este comprovado por estudos científicos recentes. Gomes et al. revelou uma prevalência de automedicação sem orientação médica durante a gravidez de 33.5%, enquanto Fonseca et al. revelou que 46.1% utilizaram medicamentos no primeiro trimestre, que corresponde ao período de maior risco (*riesgo*) para a ocorrência de efeitos deletérios destes sobre o feto, por corresponder ao período crítico de desenvolvimento do ser humano, quando a divisão e a diferenciação celular e a morfogênese estão no seu ponto máximo.

A observação clínica de várias anomalias fetais associadas a relato de uso de certos fármacos no período gestacional ao longo (*a lo largo*) da história, tal como a talidomida, alertou sobre a possível associação causa-efeito entre tais elementos. O estudo de tais ocorrências evoluiu (*evolucionó*) a ponto de ser comprovado e quantificado que as drogas e agentes químicos correspondem a maior causa modificável de teratogenicidade. As evidências desses efeitos deletérios das drogas também resultaram na emenda Harris-Kefauver ao *Food, Drug and Cosmetic Act* em 1962, a qual, visando garantir (*garantizar*) maior segurança na avaliação risco-benefício da utilização de drogas na gestação, determinou que toda pesquisa (*investigación*) fármaco-toxicológica seja testada (*sea probada*) em animais antes de ser testada nos seres humanos.

Apesar disso, sabe-se que a fase da pesquisa especificamente em humanos é essencial, uma vez que está comprovado que a dose (*dosis*) que produz (*produce*) anomalias em animais varia muito em relação aquela que produz os mesmos efeitos nos humanos. A preocupação quanto a utilização indevida de fármacos durante o período gestacional resultou na formulação de uma lista pela *Drug and Food Administration*, onde cada droga é classificada de acordo com os riscos de estar associada a efeitos teratogênicos:

A classe "A" corresponde as drogas ditas isentas (*considerada exentas*) de risco, através de estudos adequados e bem controlados; a classe "B" diz respeito as drogas que não apresentaram evidências de risco em humanos, por haver estudos em animais demonstrando risco e em humanos não demonstrando risco ou não haver estudos em humanos e nos animais não demonstraram risco; a classe "C" se refere aqueles medicamentos cujos riscos fetais não podem ser descartados devido a inexistência de estudos em humanos e/ou animais adequados; a classe "D" corresponde aos remédios que estão associados a evidências positivas de risco sobre o feto, justificando-se seu uso somente (*sólo*) nas situações nas quais (*en las que*) o seu benefício supera o risco, na ausência de

medicações substitutas; e a classe "E" indica os medicamentos que são formalmente contra-indicados durante a gestação, por tratar-se de medicações cujo (*cuyo*) risco fetal supera claramente os benefícios, não há justificativa para o uso dessas drogas na gestação.

Dentre (*entre*) os vários tipos de anormalidades estruturais e funcionais definidores de teratogenicidade, existem alguns que fizeram-se (*se volvieron*) bastante conhecidos e diferenciados, tais como: a síndrome alcoólica fetal, provocada pela ingestão crônica de substância contendo etanol durante a gestação; síndrome da aminopterina fetal, causada pelo uso de tal antineoplásico; síndrome da hidantoína fetal, devida à utilização deste anticonvulsivante comumente usado na prática médica; síndrome do warfarin fetal, um dos motivos pelos quais deve-se optar pela anticoagulação com a heparina durante a gravidez; e a clássica síndrome da talidomida, cuja grande marca é a anomalia estrutural dos membros, p.ex. a focomelia.

Torna-se (*es*) importante ressaltar que é importante que o profissional médico tenha em mente ao menos alguns exemplos de drogas pertencentes aos principais grupos de medicamentos utilizados na clínica diária, que podem ser utilizadas com tranquilidade em detrimento a outras com efeito farmacológico semelhante. Assim, entre os antimicrobianos, podemos citar as penicilinas e as cefalosporinas como antibióticos relativamente seguros; entre os analgésicos é prudente dar preferência ao paracetamol; dentre os anticonvulsivantes, alguns autores defendem o fenobarbital como primeira escolha, enquanto outros preferem a carbamazepina; quanto aos anti-hipertensivos, é importante ressaltar que os IECA, drogas de uso muito corriqueiro (*cotidiano*), são formalmente contra-indicados e que o pindolol e a metildopa são drogas que podem ser utilizadas com segurança; os anticoagulantes orais (*orales*) devem ser evitados, dando-se preferência a heparina; os hipoglicemiantes orais são totalmente contra-indicados, devendo ser substituídos pela insulino terapia, quando necessário; a droga de escolha (*de elección*) para o controle da função tireoideana materna é o propiltiouracil; a metoclopramida é um anti-hemético de relativa segurança; entre os antiulcerosos, a cimetidina, a ranitidina e o pantoprazol não possuem (*poseen*) contra-indicações.

Apesar de parecer um assunto de extrema complexidade, visto com repugnância (*rechazo*) e/ou medo por muitos clínicos, o uso de medicamentos durante a gravidez é um tema que pode ser abordado de forma simples, desde que compreendido de maneira adequada. Contribui para uma abordagem adequada e simplificada do tema, entender que ao considerar a possível ação (*acción*) teratogênica de um agente, é necessário considerar três aspectos: o período de desenvolvimento (*desarrollo*) humano no qual pretende-se utilizar a droga; a dose necessária em relação à dose que produz toxicidade fetal e o genótipo (susceptibilidade individual) do embrião, e cabe lembrar (*vale la pena recordar*) que existe uma lista, aquela formulada pela Drug and Food Administration, de acesso internacional, que informa precisamente o risco da utilização de cada fármaco. Conciliando estes elementos à consciência da importância da avaliação (*evaluación*) risco-benefício nas diferentes situações às quais a mãe e o feto estão expostos, seria difícil proceder inadequadamente quanto a utilização de medicamentos na gestação, fato que infelizmente não condiz (*no concuerda*) com tem sido observado em diversos estudos quanto ao tema.

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.

Tratamiento quirúrgico de un granuloma central agresivo de células gigantes del maxilar superior

Mohammad Hosein Motamedi

Professor of Oral and Maxillofacial Surgery, Trauma Research Center, Baqiyatallah University of Medical Sciences, Teherán, Irán

Introducción

Jaffe suponía que las lesiones mandibulares no eran verdaderas neoplasias y que representaban reacciones locales reparativas.^{1,2} Debido a que el comportamiento clínico de muchas de estas lesiones no es compatible con un proceso de reparación, el término "reparativo" se ha omitido en la actualidad.^{3,4} Si bien algunas lesiones presentan un comportamiento agresivo semejante al de una neoplasia, actualmente estos procesos se designan como granulomas de células gigantes o con el nombre menos restrictivo de lesiones de células gigantes. Es aún motivo de controversia si existen verdaderos tumores de células gigantes en los maxilares.⁵ El granuloma central de células gigantes (GCCG) de los maxilares es una lesión benigna.^{1,3} La OMS define el GCCG como una lesión intraósea conformada por tejido celular fibroso que contiene numerosos focos de hemorragia, agregados de células gigantes multinucleares y, ocasionalmente, de trabéculas de hueso reticulado.⁶

Los GCCG de los maxilares se observan principalmente en niños y en adultos jóvenes, en especial en mujeres. Son más comunes en la mandíbula que en el maxilar superior y pueden estar confinados a las arcadas dentarias de los maxilares.¹ Los GCCG pueden afectar también los huesos extramaxilares, sobre todo en la región craneofacial.^{7,8} Existe considerable variación en el comportamiento clínico de los GCCG. Pueden aparecer con rápido inicio de dolor, parestesias, reabsorción de raíces y desplazamiento dentario. Esta forma de presentación puede expandirse o destruir el hueso que la rodea, lo que resulta en asimetría facial. Otras formas de GCCG son en ocasiones asintomáticas y pueden verse simplemente en una evaluación dental de rutina.⁹⁻¹¹

El raspado quirúrgico minucioso es aún el tratamiento de elección. Las lesiones recurrentes a menudo responden a una nueva cirugía, aunque algunas lesiones agresivas y aquellas con numerosas recurrencias pueden requerir una cirugía más radical o interferón alfa.⁵

Caso clínico

Una mujer de 26 años fue derivada a nuestra clínica por tumefacción en el área del maxilar superior derecho que ella interpretó inicialmente como un quiste odontógeno. Señaló que la había advertido varios meses atrás, cuando comenzó la tumefacción en el rostro.

En la evaluación de la cavidad oral se observó que los molares del maxilar superior derecho se encontraban móviles, con firme tumefacción por encima de las raíces a nivel bucal y palatino. El examen físico, por lo demás, resultó normal. Las pruebas de laboratorio fueron normales, incluidos los niveles de calcio, fósforo y fosfatasa alcalina. Las radiografías no son muy útiles; las imágenes por tomografía computarizada definieron mejor la extensión de la lesión hacia el seno, representada por la perforación del maxilar superior y el malar (Figura 1). Se tomó una biopsia de la lesión a través de la cavidad oral bajo anestesia local. El informe histopatológico (Figura 2) confirmó el diagnóstico de GCCG.

Antes de la cirugía se fabricó un implante maxilar que incluía piezas dentarias. Bajo anestesia general, se efectuó una incisión

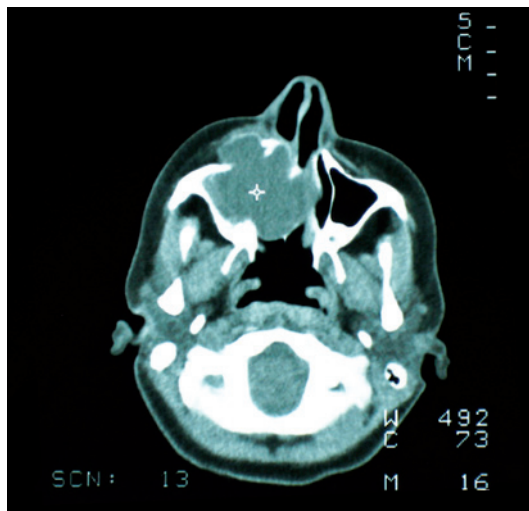


Figura 1. Tomografía axial computarizada en la que se observa el tumor y la destrucción de las paredes lateral y medial del seno maxilar.

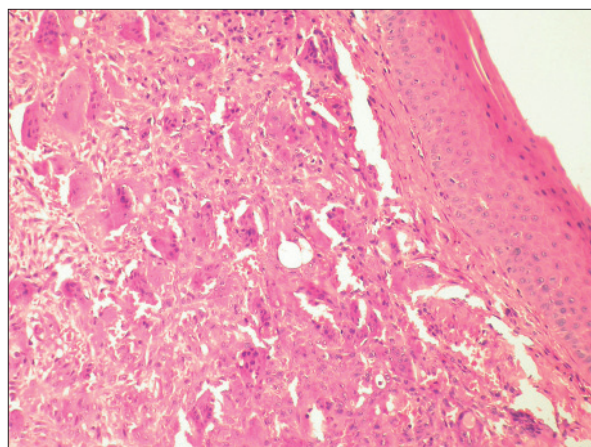


Figura 2. Microfotografía de mediano aumento en la que se observan numerosas células gigantes en un estroma celular fibroso (tinción con hematoxilina y eosina).

parcial extrabucal de Weber-Ferguson para acceder a la lesión. Se expusieron los planos intraorales, bucal y palatino. Luego, se extrajeron los dientes del hemimaxilar superior derecho y después se reseco la lesión mediante raspado quirúrgico. Por debajo del piso de la órbita, la mucosa del seno maxilar se encontraba comprimida por la lesión en dirección cefálica. No se requirieron injertos. Se suturaron las heridas con poligactina y se insertó la prótesis intraoral. La paciente recibió dos unidades de sangre durante la cirugía debido a la hemorragia profusa durante el procedimiento. La hemorragia se detuvo después de la resección completa de la lesión. No se observaron eventos en la paciente en el período posoperatorio y la evolución es buena después de 15 años de la cirugía, sin recurrencias.

■ Discusión

Muchos autores todavía recomiendan firmemente el tratamiento de los CGGC mediante la exéresis quirúrgica.¹¹ La extensión de la cirugía depende del tamaño y la localización de la lesión, así como de su evolución; puede variar de la simple exéresis con raspado quirúrgico a la resección en bloque.⁹ Las lesiones agresivas de células gigantes han sido tratadas también con otros métodos, como la radiación, la administración sistémica de calcitonina, las inyecciones intralesionales de corticoides, la aplicación subcutánea de interferón alfa y el tratamiento con láser, incluido el láser de dióxido de

carbono.^{10,11} En nuestro caso, la exéresis quirúrgica y el raspado del hueso remanente fueron curativos.

Algunos CGGC de los maxilares, a pesar de la presentación típica clínica, histológica y radiológica, se caracterizan por una conducta agresiva y tienden a la recurrencia. Ficarra y col.¹² consideraron que estas lesiones deberían definirse como CGGC agresivos de los maxilares; además se ha descrito la recurrencia después del raspado quirúrgico. Es altamente probable que estos subtipos tengan una misma naturaleza y que sus diferencias en el comportamiento biológico se deban a las distintas condiciones subyacentes entre los pacientes.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2009
www.siiisalud.com

El autor manifiesta que no existen conflictos de intereses ni vínculos financieros reales o potenciales ni patrocinio alguno en relación con este trabajo que puedan motivar parcialidad o conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Kruse-Losler B, Diallo R, Gaertner C, Mischke KL, Joos U, Kleinheinz J. Central giant cell granuloma of the jaws: a clinical, radiologic, and histopathologic study of 26 cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 101:346-54, 2006.
2. Jaffe HL. Giant cell reparative granuloma, traumatic bone cyst and fibrous (fibro-osseous) dysplasia of jaw bones. *Oral Surg* 6:159-75, 1953.
3. Regezi JA, Sciubba JJ. *Oral Pathology*. St. Louis: Saunders pp. 116-7, 298-301, 2003.
4. De Lange J, Van den Akker HP. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 99:464-70, 2005.
5. Neville BW, Damm DD, Allen CM, Bouquoy JE. *Oral and maxillofacial pathology*. Philadelphia, Saunders pp. 449-51, 544-7, 2002.
6. Kramer IRH, Pindborg JJ, Shear M, editors. *Histological typing of odontogenic tumours*. 2nd ed. Berlin, Springer-Verlag p. 31, 1991.
7. Yamaguchi T, Dorfman HD. Giant cell reparative granuloma: a comparative clinicopathologic study of lesions in gnathic and extragnathic sites. *Int J Surg Pathol* 9:189-200, 2001.
8. Boedeker CC, Kayser G, Ridder GJ, Maier W, Schipper J. Giant cell reparative granuloma of the temporal bone: a case report and review of the literature. *Ear Nose Throat J* 82:926-37, 2003.
9. Farrier SL, Farrier JN, Smart MK, Nash ES. A 10-year review of the occurrence and treatment of central giant cell granulomas, in a District General Hospital. *J Oral Pathol Med* 35:332-7, 2006.
10. Chaparro Avendano AV, Berini Aytés L, Gay Escoda C. Peripheral giant cell granuloma. A report of five cases and review of the literature. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 10:53-7, 2005.
11. Motamedi MH, Eshghyar N, Jafari SM, Lassemi E, Navi F, Abbas FM, Khalifeh S, Eshkevari PS. Peripheral and central giant cell granulomas of the jaws: a demographic study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 103(6):e39-43, 2007. Epub 2007 Apr 11.
12. Ficarra G, Kaban LB, Hansen LS. Central giant cell lesions of the mandible and maxilla: a clinicopathologic and cytometric study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 64:44-9, 1987.

Resúmenes de novedades seleccionadas por el Comité de Redacción y los especialistas que integran la dirección científica de SIIC. Las fuentes de los artículos forman parte de SIIC Data Bases, cuyo repositorio se compone por alrededor de 90.000 documentos publicados en 1.500 fuentes estratégicas, * cifras éstas en constante crecimiento. **



Conceptos y cifras

Función visual en prematuros

Una gran proporción de niños nacidos en el límite de la viabilidad, especialmente los varones, tienen deterioro visual, con baja visión o ceguera [Acta Paediatrica 98(2):261-265].

Exposición fetal al valproato

El uso de valproato durante el embarazo se asoció con un riesgo aumentado de alteraciones en la función cognitiva en los niños a los 3 años [New England Journal of Medicine 360(16):1597-1605].

Depresión y riesgo cardiovascular

A pesar de la elevada morbilidad asociada con la depresión y el impacto negativo que ésta tiene sobre la enfermedad coronaria, es apenas diagnosticada y tratada [American Journal of Medicine 121(11 Supl. 2):20-27].

Memoria verbal

Los pacientes con trastorno bipolar y síntomas psicóticos no difieren significativamente, en términos de desempeño neuropsicológico, de los enfermos bipolares sin síntomas psicóticos. No obstante, pueden observarse diferencias cuantitativas relacionadas con la memoria verbal [British Journal of Psychiatry 194(3):243-251].

Fatiga crónica

El síndrome de fatiga crónica puede ser tratado mediante un abordaje cognitivo conductual intensivo. No obstante, en algunos casos es posible realizar un abordaje cognitivo conductual menos intensivo denominado autoinstrucción guiada [British Journal of Psychiatry 193(4):340-341].

Enfermedad de Parkinson

La rotigotina aplicada por vía transdérmica podría ser una opción en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson. Su eficacia es similar a la de otros fármacos de esta clase, pero la vía de administración permitiría la estimulación sostenida de los receptores de dopamina, a diferencia de la estimulación pulsátil que se obtiene con los tratamientos por vía oral [Drugs & Aging 25(2):175-177].

Accidente cerebrovascular

En función de los beneficios clínicos y de la conveniencia de una única aplicación diaria, la enoxaparina parece la alternativa de elección para la implementación de la tromboprofilaxis en los pacientes con accidente cerebrovascular isquémico [Lancet 369(9570):1347-1355].

Estatinas y cáncer

La información disponible hasta la fecha sugiere que las estatinas no ejercen efectos a corto plazo sobre la aparición de cáncer; sin embargo, no se dispone de información sobre la evolución a largo plazo [European Journal of Cancer 44(15):2122-2132].

Describen prevalencia y características de la infección por metaneumovirus en niños

Emerging Infectious Diseases 14(1):101-106, Ene 2008



Turku, Finlandia

En la población pediátrica, el efecto de la infección por metaneumovirus humano (MNVH) parece ser mayor en los niños menores de 2 años. El MNVH fue aislado por primera vez en 2001 en niños con infecciones en el tracto respiratorio. Los síntomas asociados con la infección por dicho virus son de gravedad variable y se asemejan a los causados por el virus sincisial respiratorio (VSR). Ocasionalmente, el MNVH puede producir un cuadro de elevada gravedad que debe ser manejada en unidades de cuidados intensivos; sin embargo, la mayoría de los casos son leves y reciben tratamiento en forma ambulatoria. En el presente trabajo los autores buscaron determinar la incidencia, características clínicas y efectos de la infección por MNVH en una población de niños con infecciones respiratorias.


El estudio, de diseño prospectivo, fue llevado a cabo entre 2000 y 2001 e incluyó 1 338 pacientes menores de 13 años con signos de infección respiratoria. En cada caso se obtuvo una muestra por hisopado nasal, obtenida a una profundidad de 2 a 3 cm de los orificios nasales. En dichas muestras se analizó la presencia de virus influenza, parainfluenza, VSR, adenovirus, rinovirus y enterovirus. Para la detección de MNVH se aplicó el método de reacción en cadena de la polimerasa por transcriptasa inversa (RT-PCR). En los casos con detección de MNVH y diagnóstico de otitis media aguda (OMA) o neumonía, estas últimas entidades fueron consideradas como complicación de la infección por MNVH frente a su aparición hasta 14 días después del día de la toma de la muestra analizada.

En general, la tasa de incidencia de infección por MNVH fue de 35 casos por cada 1 000 niños. El análisis de la incidencia según la edad mostró que las respectivas tasas en los niños menores de 2 años, de 2 a 4, de 4 a 6, de 6 a 9 y de 9 a 12 años

fueron de 76, 39, 36, 13 y 8 casos por cada 1 000 niños. En los mismos grupos etarios, las proporciones de casos de detección de MNVH sobre el total de especímenes analizados fueron de 1.7%, 1.2%, 1.4%, 0.7% y 0.7% durante toda la temporada de infecciones respiratorias, mientras que durante el mayor brote de infección por MNVH (período de 14 semanas), dichos valores fueron de 4.2%, 2.3%, 2.9%, 1.5% y 1.3%, respectivamente. El 17% de los niños infectados por MNVH presentaban infección concomitante por otro virus.

Entre los niños con infección aislada por MNVH, los síntomas y signos constatados incluyeron tos (97%), rinitis (90%) y fiebre (72%). La mediana de duración del cuadro clínico fue de 8 días. La complicación más frecuente fue la OMA, la cual se observó en el 61% de los niños menores de 3 años. El 10% de los niños presentaron sibilancias, mientras que se constató laringitis en el 8% de los casos. El 54% de los niños infectados por MNVH no concurren a la guardería o la escuela durante 1 día o más a causa del cuadro clínico, mientras que el porcentaje de casos en los cuales uno de los padres perdió por lo menos 1 día laboral debido a la enfermedad del niño fue de 38%. El promedio de duración del ausentismo laboral por parte de los padres fue de 2.9 días.

Estos resultados muestran que el efecto de la infección por MNVH es mayor en la población pediátrica menor de 2 años. Este virus parece representar uno de los principales agentes virales predisponentes para la aparición de OMA. La proporción de casos de infección por MNVH dentro del total de infecciones respiratorias producidas en la temporada invernal es baja; sin embargo, su importancia relativa aumenta durante los brotes locales.

 Información adicional en www.siic.salud.com/dato/insic.php/95665

La esteatohepatitis no alcohólica se asocia con resistencia a la insulina, estrés oxidativo y disfunción endotelial

Diabetes Care 31(3):562-568, Mar 2008

Turín, Italia

En individuos sin obesidad ni diabetes, la esteatohepatitis no alcohólica (EHNA) se asocia con resistencia a la insulina y con elevación de marcadores de estrés oxidativo y disfunción endotelial en mayor medida que lo observado con relación a los criterios establecidos por el Adult Treatment Panel III

SIIC DB clasifica y produce información en tres idiomas (español, portugués e inglés). Es la única de origen iberoamericano citada junto a Medline, Science Citation Index, Embase y otras bases de renombre internacional.

* Consulte la Lista Maestra de Revistas de SIIC en www.siic.salud.com/Inmr/ListaRevistas.php

** Ver incorporaciones de 2007 y 2008 en Novedades de SIIC www.siic.salud.com/main/novedades/novedades_siic.htm

(ATP III). La EHNA es la enfermedad hepática más común en los países occidentales. Si bien en numerosos estudios se ha relacionado el hígado graso con la resistencia a la insulina, aún se desconoce si el diagnóstico de EHNA permite identificar a los individuos con riesgo de dicho trastorno metabólico en la misma medida que los criterios actuales. Al respecto, los criterios ATP III para el diagnóstico de síndrome metabólico presentan una sensibilidad de 46% y una especificidad de 76% en el diagnóstico de resistencia a la insulina en la población general. En el presente trabajo, sus autores compararon las asociaciones de la EHNA y los criterios ATP III con la resistencia a la insulina, el estrés oxidativo y la disfunción endotelial.


El estudio incluyó 197 participantes sin obesidad ni diabetes. En todos los casos se estudió la presencia de resistencia a la insulina a través del modelo de evaluación de la homeostasia (HOMA), se diagnosticó resistencia a la insulina en los individuos con un índice HOMA > 2. A su vez, la EHNA comprendió la elevación persistente (más de 6 meses) de aminotransferasas y la visualización ultrasonográfica de hígado brillante. Los criterios ATP III para el diagnóstico de síndrome metabólico comprenden hipertensión, hipertrigliceridemia, trastornos en la regulación de la glucemia y obesidad abdominal. El estrés oxidativo fue evaluado a través de los niveles plasmáticos de nitrotirosina, mientras que la disfunción endotelial fue evaluada por los niveles de selectina E, molécula de adhesión celular vascular 1 y molécula de adhesión intercelular 1 (VCAM-1 e ICAM-1, respectivamente).

Las respectivas tasas de sensibilidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo de la EHNA en el diagnóstico de resistencia a la insulina fueron de 73%, 81% y 87%. A su vez, la aplicación de los criterios ATP III se asoció con valores de 38%, 62% y 74%, respectivamente. La adición de la evaluación de la EHNA a los criterios ATP III aumentó la precisión diagnóstica en forma significativa; el agregado de la primera variable aumentó la tasa de sensibilidad a 69%.

Los factores independientemente asociados con resistencia a la insulina incluyeron EHNA (*odds ratio* [OR] de 2.8) y los niveles de adiponectina (OR de 1.8) y nitrotirosina (OR de 2.1). Por su parte, los niveles de nitrotirosina se asociaron con la presencia de EHNA (OR de 3.2) y los valores de proteína C-reactiva (OR de 2.0), mientras que los niveles de selectina E se asociaron con EHNA (OR de 1.9) y resistencia a la insulina (OR de 1.7). Por último, la EHNA y los niveles de adiponectina se asociaron con la elevación de ICAM-1 (OR de 1.8 y 1.7, respectivamente), mientras que los niveles de adiponectina se relacionaron con la elevación de VCAM-1 (OR de 1.9).

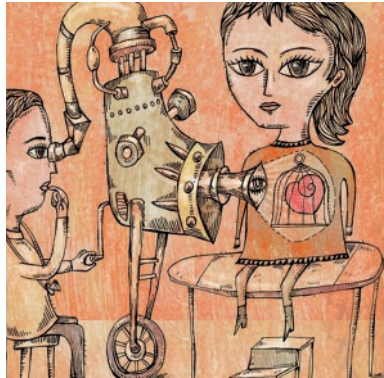
Los autores concluyen que en personas sin diabetes ni obesidad la presencia de EHNA se asocia en mayor medida con resistencia a la insulina con respecto a los criterios ATP III. A su vez, la presencia de EHNA

en pacientes con resistencia a la insulina aumenta la gravedad del estrés oxidativo y la disfunción endotelial, independientemente de las características asociadas al síndrome metabólico.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/insic.php/95973

La biopsia percutánea guiada por tomografía es eficaz y segura para el estudio de masas mediastínicas

Annals of Thoracic Medicine 3(1):13-17, Ene 2008



Mumbai, India

La biopsia percutánea guiada por imágenes es un método preciso, seguro y costoefectivo para el estudio diagnóstico de los pacientes con masas mediastínicas. La tomografía computarizada (TC) es considerada el mejor método de imágenes para la obtención de biopsias con aguja, ya que provee imágenes detalladas y permite localizar lesiones pequeñas. De esta manera, se evita la punción accidental de estructuras vasculares y órganos vitales. A su vez, la biopsia transtorácica percutánea guiada por imágenes permite el acceso a todos los compartimientos del mediastino, incluso aquellos que resultan inaccesibles con otras técnicas. En el presente trabajo se llevó a cabo un análisis retrospectivo de la eficacia y seguridad de la biopsia percutánea guiada por TC en el estudio de masas mediastínicas. El estudio comprendió el período entre 2004 y 2006 e incluyó 82 pacientes y 83 especímenes obtenidos.

Los procedimientos fueron realizados bajo anestesia local, sedación profunda con anestesia local o anestesia general. Después de la administración del contraste intravenoso se obtuvieron imágenes por TC para delinear las estructuras vasculares y diferenciar los vasos de los nódulos linfáticos. La localización más apropiada para alcanzar la lesión en estudio sin dañar estructuras vasculares ni órganos vitales era marcada sobre la superficie corporal. Se efectuó una pequeña dermatomía en el sitio de entrada, con introducción de la aguja a una profundidad predeterminada por el dispositivo de imágenes. En ese momento, se repitieron las imágenes por TC en el área de interés para confirmar la posición de la aguja. Des-

pués de la remoción de la aguja se obtuvieron nuevas imágenes para evaluar la aparición de complicaciones. Los pacientes fueron observados durante 1 a 3 horas después del procedimiento; el objetivo fue asegurar su estabilidad hemodinámica y controlar la función respiratoria.

Entre las 83 muestras obtenidas se observaron neoplasias primarias (n = 49), secundarias (n = 28) y entidades no neoplásicas (n = 6). Las muestras no neoplásicas correspondieron a lesiones tuberculosas (n = 5) o sarcoidosis (n = 1). Las tasas de precisión diagnóstica para las neoplasias primarias, las secundarias y las entidades no neoplásicas fueron 93.8%, 96.5% y 100%, respectivamente. No se produjeron complicaciones que requirieran algún tipo de intervención. Sólo se observaron casos leves de neumotórax (n = 4) y hematoma (n = 1).

En pacientes con masas mediastínicas, la biopsia percutánea guiada por TC se asocia con una elevada precisión diagnóstica. A su vez, este procedimiento no parece producir complicaciones graves y se asocia con una frecuencia de efectos adversos leves de 6.02%. La visualización adecuada de los planos transversales permite planificar una vía segura para la obtención de la muestra de biopsia con aguja a partir de lesiones mediastínicas. La sospecha diagnóstica de quiste hidatídico comprende una contraindicación absoluta para la realización de biopsia percutánea, mientras que las contraindicaciones relativas incluyen diátesis hemorrágica, enfisema bulloso, hipertensión pulmonar y tumores vasculares.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/insic.php/95351

Identifican factores clínicos asociados con convulsiones en infecciones del SNC

European Journal of Neurology 15(1):38-41, Ene 2008

Busan, Corea del Sur

En pacientes con infecciones del sistema nervioso central (SNC), la presencia de encefalitis o un puntaje de coma de Glasgow de hasta 12 puntos son factores significativamente asociados con la aparición de convulsiones. Estas últimas representan una manifestación conocida de las infecciones del SNC.

Los autores de la presente investigación sostienen que, hasta el momento, los estudios referidos a la importancia clínica de las convulsiones agudas han comprendido infecciones por patógenos específicos. En este trabajo se buscó determinar la frecuencia y etiología de las convulsiones en pacientes con infecciones del SNC; además, se analizaron los factores clínicos con valor pronóstico con respecto a la aparición de convulsiones.

El estudio, de diseño retrospectivo, incluyó 147 pacientes mayores de 16 años



Conceptos y cifras

Hipertensión pulmonar

La identificación de los determinantes genéticos de la hipertensión pulmonar podría modificar las estrategias terapéuticas y el pronóstico de la enfermedad [*International Journal of Clinical Practice* 63(161):11-16].

Enfermedad de Chagas

El aumento de la inmigración en Europa proveniente de áreas donde la enfermedad de Chagas es endémica puede causar un incremento de la incidencia de esta entidad en ese continente. Sin embargo, los cardiólogos europeos se encuentran poco familiarizados con la enfermedad [*Journal of Cardio-vascular Medicine* 9(12):1263-1267].

Injerto de mucosa lingual

La utilización de injertos de mucosa lingual para la resolución quirúrgica de las estenosis de la uretra anterior se asocia con resultados similares al uso de tejido de la mucosa bucal, con mínimas complicaciones funcionales y estéticas [*Urology* 73(1):105-108].

Antígeno prostático específico

En los pacientes con síntomas leves del tracto urinario inferior, sin presunción diagnóstica de cáncer de próstata, la causa más probable de aumento de los niveles de antígeno prostático específico es la obstrucción del tracto de salida de la vejiga [*European Urology* 54(6):1385-1392].

Insuficiencia renal crónica

La excreción fraccional de potasio elevada que se observa en la insuficiencia renal crónica se ve incluso en ausencia de hiperpotasemia y es sensible a la amilorida. Por lo tanto, el mantenimiento del equilibrio de potasio depende de la reabsorción de sodio en la nefrona distal [*Journal of Nephrology* 21(1):93-98].

Papilomatosis respiratoria recurrente

La aplicación intralesional de cidofovir, luego del tratamiento quirúrgico, es eficaz y bien tolerada para lograr la remisión completa de las lesiones en la papilomatosis respiratoria recurrente [*International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology* 73(5):681-684].

Carcinoma nasofaríngeo

Las complicaciones tardías y persistentes secundarias al tratamiento del carcinoma nasofaríngeo con dosis altas de radiación pueden conducir a un deterioro significativo de la calidad de vida de los pacientes afectados [*Auris Nasus Larynx* 36(2):205-209].

Leucemia linfoblástica aguda

El condicionamiento con radioterapia corporal total fraccionada y altas dosis de etopósido se asocia con una supervivencia prolongada en la leucemia linfoblástica aguda. Asimismo, la fase de la enfermedad en el momento del trasplante se vincula directamente con el pronóstico [*Blood* 112(3):903-909].

con diagnóstico de infección del SNC entre los años 2000 y 2005. Los sujetos fueron divididos en dos grupos según hubiesen presentado o no convulsiones durante la fase aguda de la infección. En ambos grupos se tuvo en cuenta el sexo, la edad, etiología, anormalidades en las imágenes por resonancia magnética (RM) y deficiencias neurológicas. Los pacientes fueron divididos según su puntaje en la escala de Glasgow fuera de hasta 12 o mayor de 12. En 97 pacientes se realizó un seguimiento durante un mínimo de 18 meses; en estos casos se evaluó la aparición tardía de convulsiones y la progresión a epilepsia.

Las infecciones del SNC comprendieron encefalitis en 44 casos y meningitis en los 103 restantes; la meningitis fue tuberculosa, bacteriana o fúngica en 63, 36 y 4 pacientes, respectivamente. La mediana del puntaje de Glasgow fue de 13. El 23% de los participantes presentaron convulsiones durante la etapa aguda de la infección. Los resultados del análisis multivariado señalaron la edad por encima de 42 años, la presencia de encefalitis y el puntaje de Glasgow ≤ 12 como factores significativamente asociados con la aparición de convulsiones durante la internación (*odds ratio* de 4.4, 13.9 y 10.3, respectivamente).

Durante el seguimiento no se produjeron convulsiones en ninguno de los pacientes que no las habían presentado durante la etapa aguda de la infección. Por otra parte, 14 de los 34 pacientes que sí habían presentado convulsiones durante la internación presentaron epilepsia no controlada. La única variable clínica asociada con el pronóstico de resistencia a fármacos antiepilépticos durante el seguimiento fue el antecedente de estado epiléptico durante la infección aguda. Al respecto, dicho antecedente se observó en el 64% de los casos con epilepsia refractaria y en el 5% de los casos sin esta última entidad.

Estos resultados muestran que la presencia de encefalitis y el puntaje de Glasgow ≤ 12 son las únicas variables clínicas significativamente asociadas con la aparición de convulsiones agudas en los pacientes con infecciones del SNC. De esta manera, los factores asociados con la probabilidad de aparición de convulsiones durante la etapa aguda de la infección parecen relacionarse principalmente con la gravedad de la lesión en el parénquima cerebral. A su vez, los hallazgos muestran que en el 41% de los pacientes con convulsiones agudas se observa progresión a epilepsia refractaria; al respecto, el antecedente de estado epiléptico se asocia con mayor riesgo de resistencia a fármacos antiepilépticos. En los pacientes que progresan a epilepsia tardía, el manejo agresivo de las convulsiones, especialmente en los casos en que éstas se repiten o se prolongan en el tiempo, resulta esencial para mejorar la evolución y evitar la aparición de resistencia farmacológica.

Evalúan la eficacia de la aspirina para reducir la mortalidad en pacientes diabéticos con enfermedad coronaria

Diabetes Care 31(2):363-365, Feb 2008

Leeds, Reino Unido

Para las personas diabéticas con antecedente de síndromes coronarios agudos (SCA), la prevención secundaria con aspirina tiene menos eficacia en la reducción de la mortalidad con respecto a lo observado en pacientes sin diabetes. Los autores del presente trabajo llevaron a cabo un análisis retrospectivo sobre la base de los resultados de un estudio anterior efectuado en 2 499 pacientes con SCA. El objetivo fue evaluar el beneficio asociado al tratamiento con antiagregantes plaquetarios en pacientes diabéticos con enfermedad coronaria inestable. El análisis estadístico comprendió la relación entre diversas variables clínicas y la presencia de diabetes. También se evaluó la relación entre la diabetes y varias clases de fármacos con el objetivo de establecer las diferencias en términos de reducción del riesgo de mortalidad.

El 17% de los pacientes eran diabéticos. En este subgrupo, el promedio de edad era de 71.5 años, mientras que la población de sexo masculino comprendía una proporción de 58.5%. Después de 2 años, la tasa de mortalidad en los pacientes con diabetes fue de 38.7%, mientras que la correspondiente a los sujetos sin diabetes fue de 26.9%. Los pacientes diabéticos mostraron mayor probabilidad de presentar insuficiencia cardíaca y compromiso renal crónico con respecto a los individuos sin diabetes; además, los diabéticos presentaron SCA sin elevación del segmento ST con mayor frecuencia. En ambos grupos, la frecuencia de administración de aspirina, estatinas y clopidogrel fue similar. Sin embargo, en los pacientes diabéticos fue mayor la probabilidad de recibir inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, mientras que los sujetos sin diabetes mostraron mayor frecuencia de tratamiento con betabloqueantes.

El *hazard ratio* (HR) de mortalidad asociada con el uso de aspirina, estatinas, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, betabloqueantes y clopidogrel en los pacientes diabéticos fue de 0.74, 0.62, 0.60, 0.41 y 0.86, respectivamente. Por otra parte, los respectivos valores de HR en los individuos sin diabetes fueron de 0.52, 0.57, 0.57, 0.51 y 0.92. El análisis de la interacción entre la condición de diabético y el uso de agentes farmacológicos mostró que ésta sólo fue significativa en el caso de la aspirina. De esta manera, el beneficio observado en términos de reducción de la mortalidad en pacientes con diabetes y sin esta entidad fue similar con el uso de estatinas, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, betabloqueantes y clopidogrel; sin embargo, en los diabéticos el beneficio producido por el

uso de aspirina fue menor con respecto a lo observado en las personas sin diabetes.

Los autores concluyen que en los pacientes diabéticos y enfermedad coronaria inestable la prevención secundaria con aspirina se asocia con menor reducción de la mortalidad con respecto a lo observado en pacientes sin diabetes. Por su parte, ambos grupos obtienen un beneficio similar con la administración de estatinas, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, betabloqueantes y clopidogrel.

 Información adicional en
www.siicsalud.com/dato/insic.php/95612

La relación entre el arte y la enfermedad mental es compleja

Lancet 368(Supl. 1):10-11, Dic 2006



Aarhuus, Dinamarca


La relación entre la enfermedad mental y el arte se estudió en diferentes contextos. En el museo ubicado en el hospital psiquiátrico de Aarhus, Dinamarca, se albergan más de ocho mil obras de arte creadas por pacientes, en su mayoría pinturas. Dentro del museo funciona el instituto Gallo, destinado a estimular la creatividad literaria de los pacientes. Es interesante pensar en la posibilidad de utilizar la relación entre la enfermedad mental y el arte para llevar a cabo diagnósticos psiquiátricos.

Podría suponerse que una obra de arte creada por un paciente reflejará de algún modo la presencia de determinado trastorno psiquiátrico. Podría esperarse que un paciente esquizofrénico realice obras de arte diferentes en comparación con un paciente depresivo. En este caso, al análisis de las características de la obra en cuestión permitiría inferir un diagnóstico. Sin embargo, el análisis de numerosas obras de arte no permite afirmar dicha hipótesis. No puede negarse que un paciente esquizofrénico puede crear una imagen que sugiera la presencia de alucinaciones. No obstante, este tipo de obras de arte son escasas en la población psiquiátrica. Las obras de arte reflejan alguna experiencia de los pacientes y dicha experiencia no necesariamente guardará relación con la enfermedad. Además, la existencia de psicofármacos más nuevas y efectivas y la preferencia de modalidades ambulatorias de tratamiento también influyen sobre el modo de expresión

artística más allá de la presencia de una enfermedad mental. Es decir, el efecto de la psicosis puede verse mitigado por el tratamiento con antipsicóticos efectivos. Los trastornos bipolares influirían sobre la expresión artística de un modo particular. La hipomanía se asociaría con un aumento de la productividad artística, en tanto que la depresión afectaría la capacidad creativa al igual que el tratamiento de la hipomanía, muchas veces rechazado por los artistas.

La presencia de enfermedades mentales aumenta la espontaneidad y disminuye el interés por la opinión ajena. De todos modos, una obra de arte no permite inferir el diagnóstico del paciente que la creó. El tratamiento antipsicótico influye de diferentes formas sobre la creatividad. La sobremedicación puede impedir la creación por parte del paciente. Lo mismo puede observarse al tratar un episodio hipomaniaco. Otro punto a considerar es que la oportunidad de crear una obra de arte puede disminuir la necesidad de tratamiento farmacológico. Es decir, la relación entre el tratamiento y la actividad artística tiene diferentes matices.

Algunos pacientes refieren que la actividad artística les permite expresarse y organizar el pensamiento. Es decir, la expresión artística puede tener un gran valor para los pacientes psiquiátricos. No obstante, la utilidad de la terapia por medio del arte es dudosa. Resulta mejor estimular el costado artístico de los pacientes. Según Jean Dubuú, el *art brut* es una forma de arte natural creado por los enfermos mentales, los niños y otros grupos. Esta forma de arte debe estimularse ya que es más auténtica y se relaciona con los contenidos inconscientes del creador. Por último, la exhibición de obras creadas por los pacientes psiquiátricos permite la apreciación y la reflexión del público, aumenta la autoestima y la satisfacción de los artistas y favorece la comprensión y la desestigmatización por parte de la población general.

 Información adicional en
www.siicsalud.com/dato/insic.php/108132

La agranulocitosis producida por metimazol en la enfermedad de Graves es dependiente de la dosis

Thyroid 19(6):559-563, Jun 2009

Kobe, Japón

La agranulocitosis producida por el metimazol en pacientes bajo tratamiento por enfermedad de Graves es dependiente de la dosis, y si se consideran los efectos adversos y la efectividad de la medicación es recomendable utilizar dosis iniciales de 15 mg/día.

Las drogas antitiroideas han sido prescritas ampliamente para el tratamiento de la enfermedad de Graves, principalmente en Europa y Asia, a pesar de los riesgos que conlleva el uso de este tipo de medicación. Entre estos efectos adversos se incluye la

agranulocitosis, que es una enfermedad grave y que incluso puede llevar a la muerte del paciente.

La prevalencia de este efecto indeseado no es alta, y para poder evaluar su relación con la dosis de metimazol es necesario realizar un estudio con un gran número de sujetos. El propósito de este estudio fue relacionar la aparición de la agranulocitosis en relación con diferentes dosis iniciales de la medicación.

Hasta 1996 los autores de este trabajo utilizaban dosis iniciales de 30 mg/día de metimazol, pero diferentes estudios realizados demostraron que la efectividad en el tratamiento era la misma con niveles menores de droga y que 15 mg/día eran igualmente efectivos en el tratamiento de la enfermedad de Graves.

Este cambio en la terapéutica permitió disponer de dos grandes grupos de estudio: uno, anterior a 1996, con la mayoría de los pacientes con dosis iniciales de 30 mg/día, y otro grupo de personas tratadas a partir de 1997, con 15 mg/día de metimazol al comienzo del tratamiento.

De esta manera y por medio de la comparación de datos se llevó a cabo un estudio retrospectivo para observar la relación entre agranulocitosis y dosis inicial de metimazol en pacientes con enfermedad de Graves.

Fueron incluidos 9 104 pacientes con diagnóstico de enfermedad de Graves provenientes de Hospital de Kuma, Japón, entre 1994 y 2005. Del total de participantes, 8 260 recibieron metimazol como tratamiento inicial y 1 125 sujetos fueron excluidos ya que abandonaron el tratamiento antes del año de seguimiento, que para los fines de evaluar los efectos adversos debía llevarse a cabo por lo menos durante un año. También quedaron fuera del estudio 477 pacientes que fueron sometidos a cirugía o cambiaron a propiltiouracilo en lugar de metimazol.

Finalmente, la población de estudio se redujo a 6 658 personas, con un seguimiento de al menos un año y bajo tratamiento inicial con metimazol.

La agranulocitosis se definió como un recuento de neutrófilos menor a 500/ μ l y la neutropenia quedó establecida por un recuento de neutrófilos menor de 1 000/ μ l. La dosis de droga utilizada se reguló de acuerdo con la evolución del cuadro clínico, los parámetros serológicos de las hormonas tiroideas y la aparición de efectos adversos.

Luego se comparó la prevalencia de agranulocitosis entre los dos grupos de pacientes, los que fueron tratados inicialmente con metimazol 15 mg/día y los que recibieron dosis de 30 mg/día.

El 0.42% presentó agranulocitosis, el 30% tuvo neutropenia y 9.76% de los sujetos cambió de tratamiento debido a otros efectos adversos menores. Los resultados mostraron que la aparición de neutropenia y agranulocitosis fue mayor en el grupo tratado con dosis de metimazol de 30 mg/día.

Los autores recomiendan comenzar el tratamiento de la enfermedad de Graves con dosis iniciales de metimazol de 15 mg/día,



Conceptos y cifras

Retinopatía diabética

La pesquisa de la retinopatía diabética grave mediante imágenes digitales sin técnicas estereoscópicas constituye un método eficaz en el nivel de atención primaria, en especial cuando se asocia con el uso de colirios midriáticos [*International Journal of Clinical Practice* 63(3):433-438].

Meningitis neumocócica pediátrica

Es la segunda causa más frecuente de meningitis bacteriana en el Reino Unido e Irlanda, y en algunos países es la primera. Afecta principalmente a los menores de 1 año. La vacuna antineumocócica conjugada demostró ser clínicamente eficaz en la prevención de la enfermedad, con una disminución de los casos entre menores de 2 años, como se documentó en diversos estudios realizados en los EE.UU. y Francia. En este último país se constató una disminución de la tasa de incidencia de meningitis neumocócica que pasó de 8.9/100 000 en menores de 2 años en 2001 a 1.8/100 000 en 2005, luego de la introducción de la vacuna [*Acta Paediatrica* 98(3):543-547].

Convulsiones febriles

La carencia de hierro generaría una predisposición a las convulsiones febriles en los niños pequeños. Por lo tanto, se propone incluir este tipo de carencia como factor de riesgo de convulsiones, para llevar a cabo su correcto tratamiento y prevenir estos episodios y sus posibles secuelas [*Clinical Pediatrics* 48(4):420-426].

Tricomonirosis

Es la infección de transmisión sexual de causa no viral más frecuente en los EE.UU., con una incidencia estimada en 7 millones de casos anuales. La prevalencia global se estimó, en el período 2001-2002, en un 3.1% de la población femenina en general y en el 13.5% de las afroamericanas no hispanas en particular. El agente causal, *Trichomonas vaginalis*, se transmite por contacto sexual y permanece en la vagina, el cuello uterino, la uretra, la vejiga y las glándulas de Bartholino y Skene. La infección puede ser asintomática hasta en el 50% de los casos, o bien presentarse como vaginitis inflamatoria aguda con secreción amarillenta o verdosa, prurito vulvar, eritema vaginal y dolor abdominal [*American Journal of Obstetrics and Gynecology* 198(4):370-370].

Disfunción sexual femenina

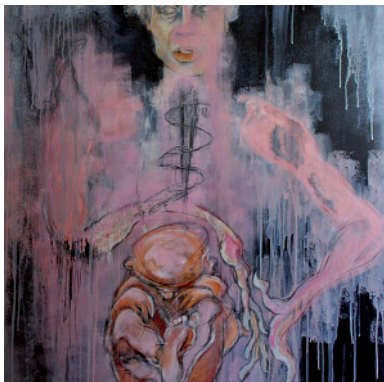
Si bien la investigación avanzó notablemente en la comprensión y en el tratamiento de la disfunción eréctil, para la disfunción sexual femenina todavía no se dispone de suficientes estudios. Los estudios epidemiológicos sugieren que su prevalencia varía entre 9% y 43%. La terapia con testosterona, tibolona o sildenafil podría ser útil en casos particulares de mujeres con disfunción sexual [*Drugs* 68(3):259-264].

dado que la aparición de efectos adversos graves, como neutropenia y agranulocitosis, es significativamente menor que con dosis mayores; por otra parte, la efectividad del tratamiento es la misma con esta dosificación menor.

Información adicional en
www.siicsalud.com/dato/insic.php/107323

Manifestaciones neurológicas por falta de vitamina B₁₂ en lactantes

Journal of Pediatric Neurology 7(3):275-278, 2009



Esmirna, Turquía

La respuesta temprana al tratamiento de la deficiencia de vitamina B₁₂ en niños es excelente, pero las consecuencias a largo plazo deben ser todavía estudiadas. El suplemento prenatal de vitamina B₁₂ debe recomendarse a todas las mujeres pertenecientes a grupos de riesgo; los autores enfatizan que es de suma importancia diagnosticar y tratar este síndrome para prevenir posibles cambios irreversibles.

El déficit de vitamina B₁₂ es raro en la infancia, la causa más frecuente es la deficiencia materna por falta de consumo de vitamina B₁₂. En el neonato normal, los depósitos de esta vitamina son de aproximadamente 25 µg y esta cantidad debería alcanzar para cubrir los requerimientos durante el primer año de vida. Sin embargo, estos depósitos pueden ser mucho más bajos si la madre presenta déficit de vitamina B₁₂.

Los síntomas asociados con la falta de esta vitamina en la infancia suelen ser debilidad, fatiga, irritabilidad, glositis, vómitos y diarrea, anemia, ictericia, neutropenia, trombocitopenia y, como manifestación menos frecuente, hiperpigmentación de la piel. Entre las manifestaciones neurológicas se destacan convulsiones, parestesias, alteraciones sensoriales, hipotonía e incluso coma. El propósito de este trabajo fue analizar los síntomas neurológicos y la respuesta a la terapia con vitamina B₁₂.

Se llevó a cabo un estudio retrospectivo entre enero de 2007 y febrero de 2008, en el Departamento de Neurología Pediátrica de un hospital de Esmirna, Turquía. Se incluyeron 15 niños, 8 varones (53.3%) y 7 mujeres (46.7%), todos menores de 1 año. El diagnóstico fue realizado a partir de la me-

dición de los niveles de vitamina B₁₂ en sangre y el análisis del volumen corpuscular medio de los eritrocitos y de los cambios megaloblásticos en sangre periférica.

Los lactantes fueron tratados con vitamina B₁₂ intramuscular en dosis de 100 µg/día durante tres semanas y luego con inyecciones mensuales. También se les aportaron folatos en dosis de 0.2 µg/día junto con un suplemento multivitamínico como terapia de mantenimiento. Los pacientes fueron seguidos y evaluados por el mismo neurólogo infantil desde el inicio del tratamiento y hasta un mes después de finalizado.

Los resultados mostraron que todos los niños presentaban cambios megaloblásticos en sangre periférica; las madres de todos los pacientes, excepto una, consumían dietas con escaso contenido de vitamina B₁₂, y los niveles de esta vitamina en las mujeres se encontraban por debajo de los límites normales. Esto pudo deberse al déficit en la dieta o quizás a la ausencia de factor intrínseco como causa autoinmune, lo cual no fue analizado en este estudio. Entre los signos neurológicos se observó retraso neuromotor, fatiga, hipotonía, convulsiones y fasciculaciones. Un paciente presentó convulsiones tonicoclónicas; el electroencefalograma de este niño fue normal pero la resonancia nuclear magnética demostró atrofia cerebral mínima con mielinización inapropiada para la edad. Este enfermo fue tratado con midazolam y luego con clonazepam, además de la vitamina B₁₂, y las convulsiones no se repitieron. Los demás pacientes también pudieron superar los cuadros neurológicos con el correcto aporte de esta vitamina.

Los autores destacan la existencia de diferentes manifestaciones neurológicas que se asocian con la falta de vitamina B₁₂ en los niños menores de 12 meses. El diagnóstico precoz, así como el correcto tratamiento, pueden corregir estas alteraciones y prevenir futuras secuelas.

Información adicional en
www.siicsalud.com/dato/insic.php/108130

La biopsia con aguja fina guiada por ecografía es útil para el diagnóstico de los nódulos tiroideos pequeños

Thyroid 19(1):27-31, Ene 2009

Seúl, Corea del Sur

La biopsia por aspiración con aguja fina guiada por ecografía (BAAFGE) es considerada una técnica de elección para el diagnóstico de nódulos tiroideos (NT). Sin embargo, existen escasos informes sobre la eficacia de este método en el diagnóstico de NT con diámetro máximo inferior a 10 mm. En este trabajo, los autores comparan la eficacia de la BAAFGE en el diagnóstico de NT, incluyendo aquellos casos con un diámetro máximo menor de 5 mm.

El estudio fue llevado a cabo en el Busan Paik Hospital de Corea del Sur, desde junio

de 2007 hasta diciembre del mismo año. Se realizó BAAFGE en 438 nódulos, con un diámetro máximo promedio de 12.3 mm (intervalo: 1.2-82 mm). De los pacientes evaluados ($n = 253$), 217 eran mujeres, con un promedio de edad de 47.8 años (intervalo 18-77 años).

Se dividió la totalidad de los NT estudiados en tres grupos. Grupo A, conformado por aquellos con un diámetro máximo menor o igual a 5 mm; grupo B, con un diámetro mayor de 5 mm, pero sin superar los 10 mm; y grupo C, que incluyó todos los NT con un diámetro mayor de 10 mm. Fueron incluidos los nódulos con probabilidades de ser malignos de acuerdo con criterios ecográficos; los NT no palpables, en pacientes con antecedentes de nódulos malignos en el lóbulo tiroideo contralateral al NT considerado, o nódulos palpables en los que no se hubiese obtenido citología suficiente en una punción con aguja fina previa. En el caso de los nódulos menores a 5 mm, se tuvieron en cuenta los siguientes criterios de inclusión: nódulo con probabilidades de ser malignos de acuerdo con criterios ecográficos, nódulo pequeño sólido en un paciente con antecedente de patología tiroidea maligna en el lóbulo contralateral al NT considerado, o un nódulo pequeño, sólido, con alto riesgo de malignidad. Se consideraron criterios ecográficos de malignidad la presencia de: microcalcificaciones, hipoecogenicidad marcada, márgenes irregulares y ser más altos que anchos.

Se observó una incidencia relativamente elevada de resultados falsos negativos en las biopsias de NT de 5 mm o menores en su diámetro máximo, en comparación con aquellos con un diámetro mayor. Los investigadores concluyen señalando que estos resultados podrían deberse al pequeño tamaño del nódulo, o a una punción imprecisa. También observaron una alta prevalencia (25.6% de los nódulos, 35.6% de los pacientes) de malignidad. Sin embargo, los investigadores consideraron que esto sería consecuencia del sesgo en la selección de los pacientes, que presentaban un alto riesgo de cáncer tiroideo.


En cuanto al tiempo utilizado para la realización del procedimiento, fue relativamente más prolongado para aquellos nódulos menores de 5 mm, en comparación con los otros dos grupos. Y al comparar los diferentes grupos entre sí se halló una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos A y B. No se observaron diferencias entre los grupos B y C. Los autores mencionan que las BAAFGE realizadas en nódulos tiroideos menores de 3 mm, fueron considerablemente difíciles, aun si el operador tenía experiencia.

No se informaron en el presente estudio complicaciones significativas en ninguno de los grupos evaluados. Esto estaría relacionado con: la toma de muestras únicas con un solo pasaje con la aguja, el corto tiempo utilizado en los procedimientos, la gran precisión en la realización de las punciones, y la correcta observación del extremo de la aguja en la ecografía durante todo la BAAFGE.

Una importante limitación del estudio fue

el bajo porcentaje de nódulos cuyo diagnóstico de malignidad fuera confirmado por resección quirúrgica (menor del 40% en los tres grupos de pacientes). Los autores puntualizan en este sentido, que dado que no se realizó resección quirúrgica de los nódulos diagnosticados como benignos, esto causó una disminución en la incidencia de falsos negativos. Esto redundó en una disminución de la sensibilidad del método. La otra limitación del estudio fue que los investigadores no consideraron en la evaluación de los resultados, la influencia de la enfermedad tiroidea difusa subyacente al determinar si la BAAFGE de los nódulos tiroideos había sido adecuada y eficaz.

Los autores subrayan que desaconsejan la utilización de este método en nódulos tiroideos con un diámetro mayor inferior a 10 mm, a excepción de los casos en los cuales existe una indicación específica: criterios ecográficos de malignidad, tratamiento previo con radioterapia en la glándula tiroidea, antecedentes familiares de cáncer tiroideo o la presencia de síntomas locales.

 Información adicional en
www.siicsalud.com/dato/insiiic.php/103434

Los errores evitables en la dosificación son frecuentes en pediatría

Pediatric Drugs 11(1):52-54, 2009



Zerifin, Israel

Los errores en la administración de drogas, entendidos como un error en la prescripción, dispensa o administración de un medicamento, pueden ocurrir en cualquier etapa del proceso. Cerca de 7 000 estadounidenses fallecen por año por esta causa.

Algunos errores en la prescripción se pueden encontrar en la dosificación, en la duración del tratamiento, en los intervalos de administración, en una formulación equivocada o una droga equivocada. Los errores en la dispensa pueden incluir algunos de ellos, así como el uso de fármacos vencidos o la utilización de solventes equivocados. Los errores en la administración van desde equivocar la técnica de aplicación, hasta la administración en un momento equivocado o el salteo de una dosis.

Según el autor de este trabajo, en pediatría el error más frecuente se encuentra en la dosificación. La necesidad de realizar cálculos de la dosis correcta de acuerdo con el peso o en algunos casos a la superficie

corporal lleva a errores que en ocasiones pueden tener consecuencias potencialmente graves. Ese error se observa, por ejemplo, en el llamado error de las 10 veces, es decir prescribir una dosis 10 veces mayor o 10 veces menor a la recomendada, como resultado de errores de cálculo (que son la mayoría), o por escribir un cero a la derecha del punto decimal o por no escribir un cero a la izquierda del punto decimal. En comparación con otros tipos de errores de dosificación éstos pueden estar asociados con una mayor toxicidad o con falta de eficacia.

Estos errores en la medicación son más frecuentes entre los pacientes más enfermos, es decir aquellos que requieren acciones médicas urgentes y complejas. Los errores pueden ocurrir con más frecuencia en la sala de cuidados intensivos, en la de emergencias y durante la reanimación de los enfermos.

Existe menos información sobre errores en los pacientes ambulatorios pediátricos. Los errores en la medicación de estos pacientes pueden deberse a que se utiliza medicación para adultos en los niños, a que las personas que están a cargo de los niños no están capacitadas para dar la medicación de manera correcta o porque el pediatra no les brindó a esos cuidadores el tiempo suficiente para instruirlos sobre el modo correcto de usar la medicación.

En la actualidad se utiliza el concepto de error en el sistema más que el de error humano. Es decir, se cambió el enfoque de quién cometió el error a por qué se cometió el error y qué cambios son necesarios para evitar que se produzca nuevamente un error similar.

Se han sugerido muchas estrategias para prevenir los errores. El autor cita algunas, entre ellas el sistema de entrada computarizada de la prescripción. Este sistema ha reducido en un 99% los errores de medicación en una unidad de terapia intensiva pediátrica. En las salas donde se implementa se observó una reducción del 40% en los errores en la medicación, en comparación con salas donde el sistema no se implementó. Sin embargo, este método presenta algunos inconvenientes. Uno es que el sistema pueda incrementar errores específicos y otro no menor es su alto costo. Un sistema de bajo costo y ampliamente utilizado es el uso de hojas estandarizadas para las órdenes y los sistemas codificados con color. En un centro pediátrico de emergencia se redujeron los errores en la prescripción en cerca de un 50% con este sistema.

Incluir a los farmacéuticos en el equipo de salud es otra estrategia que reduce los errores. Otras estrategias incluyen la identificación y el informe de los errores detectados antes de que éstos arriben al paciente y a los informes voluntarios y espontáneos sin riesgos punitivos y estrictamente confidenciales. El autor sugiere que es indispensable implementar un sistema que haya mostrado tener éxito en la detección, prevención y reducción de errores en todos los niveles del sistema médico.

 Información adicional en
www.siicsalud.com/dato/insiiic.php/103520

Remita su carta a expertos.siic@siicsalud.com. El estilo de redacción puede consultarse en www.siic.info/inst-castellano.htm

Fundación Favalaro

Prof. Rafael Bernal Castro
Presidente Fundación SIIC

De mi consideración:

Me dirijo a usted principalmente para disculparme por no haber podido concurrir al Acto de inauguración del programa ACisERA de la Fundación SIIC.

A pesar de haber programado asistir a este acto, surgió una urgencia en el Hospital y me fue imposible concurrir, pero igualmente quiero hacerle llegar mis felicitaciones por tan importante emprendimiento que será de gran ayuda para los jóvenes profesionales de la Universidad de Buenos Aires.

Aprovecho la oportunidad para presentarle mis respetos y ponerme a su disposición.

Cordialmente,

Dr. Roberto René Favalaro
Jefe de Cirugía Cardiovascular, Torácica y Trasplante
Hospital Universitario, Fundación Favalaro
Presidente del Consejo de Administración
Fundación Favalaro

Av. Belgrano 1746 (C1093AAS) CABA, Argentina
Tel.: (54-11) 4383-9081 - Fax: (54-11) 4378-1245
rfavaloro@ffavaloro.org -
www.fundacionfavalaro.org

Felicitaciones

Estimados miembros de SIIC

¡Mis felicitaciones por su gran trabajo! Gracias por todo el esfuerzo que realizan. Gracias por publicar artículos tan interesantes y por la calidad con que se presentan. ¡Muy felices fiestas!

Estela Werbicki
werbicki@intramed.net

xxxxxxxxxxxxxxxxxelic

Estimado Sr Director:

Quiero hacerle llegar mis comentarios en relación al artículo "El compromiso del vítreo debe ser particularmente considerado en los enfermos con diabetes" publicado en <http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/97493>.

El presente artículo plantea la necesidad de considerar los cambios patológicos que suceden en el vítreo de los pacientes diabéticos, como una entidad aparte dentro de las clasificaciones de la retinopatía diabética. Según los autores, la incorporación de este nuevo subgrupo ayudaría a predecir el comportamiento de la enfermedad ocular así como a plantear en ciertas situaciones la necesidad de tratamiento. Los autores proponen el término vítreo-retinopatía diabética pregonando la siguiente clasificación: 1) retinopatía diabética no proliferativa leve, moderada, grave y muy grave; 2) retinopatía dia-

bética proliferativa; 3) maculopatía diabética y 4) vitreopatía diabética clínica (quirúrgica, intermedia y no quirúrgica).

Andrés Francisco Lasave
Médico especialista en Oftalmología
Servicio de Retina y Vítreo, Clínica Oftalmológica
Centro Caracas y Fundación Arévalo-Coutinho
para la Investigación en Oftalmología, Caracas,
Venezuela

Compromiso cardiovascular en la enfermedad por VIH/sida

El 27 de noviembre pasado se llevó a cabo en el auditorio de Laboratorios Gador S.A. una jornada sobre "Compromiso cardiovascular en la enfermedad VIH/sida" organizada por la Sociedad Argentina de Sida (SAS) y la Federación Argentina de Cardiología (FAC), con la participación de la Sociedad Argentina de Nutrición.

Durante la jornada, que se extendió entre las 9 y las 17, se llevaron a cabo conferencias y mesas redondas sobre diversos temas de la problemática cardiovascular en el sida, como Generalidades del compromiso cardiovascular en la enfermedad VIH/sida; Hipertensión pulmonar en la enfermedad por VIH; Endocarditis infecciosa en VIH/sida; Alteraciones metabólicas asociadas a la TARGA (terapia antirretroviral de gran actividad); Diabetes y resistencia a la insulina en pacientes que reciben TARGA.

La jornada reunió una muy buena audiencia y tuvo un excelente nivel científico por la alta calidad de los expositores; los convocados para las disertaciones son profesionales que se desempeñan tanto en el campo de las enfermedades infecciosas como en cardiología y metabolismo y nutrición.

Los disertantes fueron: Marcelo Corti (Jefe de División VIH/Sida, Hospital Muñiz), Roberto González (Jefe de Cardiología, Hospital Muñiz), Fabián Diez (Cardiólogo, ciudad de Rosario), Daniel Corsiglia (Médico Cardiólogo, Hospital San Juan de Dios, La Plata), José Fernández Osés (Infectólogo, Fundación Favalaro), Waldo Belloso (Infectólogo, Hospital Italiano), Alfredo Lozada (Hospital Austral), Nora Vainstein (Nutricionista, Hospital Italiano) y Mabel Carreras (Nutricionista, Hospital Muñiz).

El objetivo fue abordar un tema que se presenta cada vez más frecuentemente como comorbilidad en los pacientes con VIH/sida y que hace necesario el conocimiento de interacciones o efectos adversos de los fármacos utilizados en tratamientos combinados cuando es necesario indicarlos al mismo enfermo.

Con esta actividad científica, la actual Comisión Directiva de la Sociedad Argentina de Sida considera haber demostrado su dedicación a actividades societarias teniendo como prioridad la capacitación continua del equipo de salud. Además, se pudo concretar un evento científico con la participación de tres socie-

dades médicas, algo que resulta infrecuente pero que es tan importante para mejorar la calidad de atención y la calidad de vida de los pacientes con infección por VIH/sida.

Dra. Celia Wainstein
Presidenta SAS

Dr. Marcelo Corti
Secretario SAS

Agradecimiento

Sres. de SIIC:

Les escribo para agradecerles el uso de mi obra «*Única manera de encontrarte*» para ilustrar la nota «*Describen la asociación entre la disfunción autonómica cardiovascular y el mayor riesgo de accidente cerebrovascular en pacientes diabéticos*», lo cual ha sido una gran sorpresa para mí, pues no tengo relación alguna con el mundo científico. Me gustaría conocer la fecha de la publicación pues habiéndola encontrado en la web no he podido tener ese dato. Muchas gracias; otras de mis obras pueden ser vistas en <http://laberintos.blogspot.com> y <http://lineasygrises.blogspot.com> *feel free to use any image for your purposes.*

Roberto Wong
wong.transparente@gmail.com

Fxxxx xxxxxx

Prof. Rosa Maria Hermitte
Directora del Programa Pemc-SIIC

Como me comprometí, le estoy enviando información sobre los próximos eventos a realizarse en 2010.

En la medida que recopile más información se la haré llegar.

V Reunión Científica y Taller Internacional "Leptospirosis - Habana 2010"

I Simposio Internacional de Borreliosis y Sífilis La Habana, Cuba, 3 al 14 de mayo de 2010

V International Scientific Meeting and V International Workshop "Leptospirosis - Habana 2010" - I International Symposium on Borreliosis and Syphilis, Havana, Cuba, 3 to 14 May 2010.

Gracias por su amable atención
Cordialmente,

Prof. Maritza Pupo Antúnez, PhD
Corresponsal Oficina Científica SIIC Cuba
WHO/PAHO Collaborator Center for the Study of Viral Diseases
Head West Nile Virus Lab
Institute for Tropical Medicine Pedro Kourí
Autopista Novia del Mediodía Km 61/2, P.O.B 601, Marianao 13, La Lisa, Havana City, Cuba
Tel.: 53 7 2020429-40 ext 3203
Fax: 53 7 2046051

Los acontecimientos científicos recomendados por la Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC) se destacan por su utilidad para la actualización de los profesionales iberoamericanos.



The 2nd World Congress on Controversies in Cardiovascular Disease (C-Care)

ComtecMed
Estambul, Turquía
18 al 21 de febrero de 2010
Correo electrónico: info@comtecmed.com
Dirección de Internet: www.comtecmed.com
www.siicsalud.com/scripts/detallecongreso.php/08d09002



XIII Congreso Latinoamericano de Infectología Pediátrica

Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica
Guayaquil, Ecuador
12 al 15 de mayo de 2010
Correo electrónico: congresos1@lamoneda.com.ec
www.siicsalud.com/scripts/detallecongreso.php/09206001



36th Annual North American Neuro-Ophthalmology

North American Neuro-Ophthalmology Society
Tucson, Estados Unidos
6 al 11 de marzo de 2010
Correo electrónico: info@nanosweb.org
www.siicsalud.com/scripts/detallecongreso.php/09414000



International Society for Gerontechnology 7th World Conference

Simon Fraser University Gerontology Research Centre
Vancouver, Canadá
27 al 30 de mayo de 2010
Correo electrónico: isg2010@sfu.ca
www.siicsalud.com/scripts/detallecongreso.php/09o26000



Mezinárodní kongres o epileptologii

NEURO.o.s.
Praga, República Checa
18 al 20 de marzo de 2010
Correo electrónico: guarant@guarant.cz
www.siicsalud.com/scripts/detallecongreso.php/09930001



26th International Papillomavirus Conference and Clinical Workshop

International Papillomavirus Society
Montreal, Canadá
3 al 8 de julio de 2010
Correo electrónico: info@iseventsolutions.com
Dirección de Internet: www.ipvsoc.org
www.siicsalud.com/scripts/detallecongreso.php/09309000



The 1st World Congress on Controversies in Gastroenterology and Liver Diseases

ComtecMed
Berlín, Alemania
18 al 21 de marzo de 2010
Correo electrónico: info@comtecmed.com
Dirección de Internet: www.comtecmed.com
www.siicsalud.com/scripts/detallecongreso.php/08d10000



ICO 2010

IASO/OIT
Estocolmo, Suecia
11 al 15 de julio de 2010
Correo electrónico: ico2010@iaso.org
Dirección de Internet: www.iaso.org
www.siicsalud.com/scripts/detallecongreso.php/09617000



Dermatology Internal Medicine and Surgery up to date

Sevilla, España
3 al 5 de abril de 2010
Correo electrónico: dbczarnecki@gmail.com
Dirección de Internet: www.cme.au.com
www.siicsalud.com/scripts/detallecongreso.php/09o27000



ESC Congress 2010

European Society of Cardiology
Estocolmo, Suecia
28 de agosto al 1 de septiembre de 2010
Correo electrónico: congress@escardio.org
Dirección de Internet: www.escardio.org
www.siicsalud.com/scripts/detallecongreso.php/09814000



The 1st World Congress on Controversies in Ophtalmology

ComtecMed
Barcelona, España
8 al 11 de abril de 2010
Correo electrónico: info@comtecmed.com
Dirección de Internet: www.comtecmed.com
www.siicsalud.com/scripts/detallecongreso.php/08d16001



The 13th World Congress on Controversies in Obstetrics, Gynecology & Infertility

ComtecMed
Berlín, Alemania
4 al 7 de noviembre de 2010
Correo electrónico: cogi@comtecmed.com
www.siicsalud.com/scripts/detallecongreso.php/09907029



ISOPOL XVII

Universidade Catolica Portuguesa
Porto, Portugal
5 al 8 de mayo de 2010
Correo electrónico: isopol2010@esb.ucp.pt
www.siicsalud.com/scripts/detallecongreso.php/09604035



14th Asian Oceania Congress of Endocrinology

Malaysian Endocrinology & Metabolic Society
Kuala Lumpur, Malasia
1 al 5 de diciembre de 2010
Correo electrónico: aoce2010@console.com.my
www.siicsalud.com/scripts/detallecongreso.php/09112000

Ironías de la anatomía, relatadas por el Dr. Miguel Eduardo Jörg

Trascendencia de la región isquioglútea en la ciencia

El Dr. Salvador Mazza se caracterizó por su manera particular de expresar lo que pensaba, especialmente cuando participaba en diálogos polémicos. El estilo de su personalidad se ponía de manifiesto en el estudio de las correlaciones anatómicas en la enfermedad de Chagas: La dificultad de poner en evidencia las formas histófilas de Trypanosoma cruzi (los llamados amastigotes).

A continuación, el relato del Dr. Miguel Eduardo Jörg, honorable testigo viviente de nuestra historia de la medicina.

Visitaba la MEPRA, en Jujuy, allá por 1940, un importante funcionario de la sanidad internacional que hablaba el español. Venía en *tren de crítica* pues, según él mismo lo declaraba, "otros especializados argentinos" le habían señalado que en esa institución no se trabajaba "en profundidad" y que el jefe insistía en la persecución de un mito: la enfermedad de Chagas.

"Hay serias dudas sobre la existencia de la fase crónica de esa dolencia", fue una de sus expresiones iniciales. "¿Cómo es que en otros países –aludía a varios de los sudamericanos en los que no se había adelantado aún en el conocimiento de la tripanosomiasis– no se ha encontrado la miocarditis parasitaria?", agregó.

Mazza decidió cortar por la vía experimental. Preguntó al visitante: "¿Usted sabe anatomía patológica?". "Pues sí, en lo que respecta a la patología tropical, a la parasitología", fue la respuesta. Puso entonces al huésped ante el mejor de los microscopios disponibles y sobre él un preparado que sacó al azar de una caja de preparados rotulada Autopsia de Irma Gómez. "Examine ese preparado y me dice qué le parece", fue la casi orden de Don Salvador.

Se acomodó el caballero extranjero y comenzó a recorrer el preparado con todo cuidado y lentitud. Como a los 15 minutos busca a Mazza (que lo había dejado solo en un gabinete) y le dice: "Pues vea, profesor; es sin duda una miocarditis grave, con cuanta lesión pueda imaginarse: infiltrados, destrucción de fibras miocárdicas, focos de fibrosis, áreas puramente linfocitarias, células gigantes. Se parece y no se parece a otras cosas similares que he visto, pero yo no haría el diagnóstico de miocarditis chagásica pues no he encontrado parásitos... y le aseguro que he buscado con cuidado".



Urnas funeraria zapoteca

"Pues es un Chagas... busque más, doctor... le doy veinte minutos", dijo Mazza, no sin cierta sorna. Pasaron los 20 minutos y el visitante se dio por vencido.

Llama entonces Mazza a uno de sus asistentes y le dice: "Busque leishmanias en ese preparado y se las muestra al doctor...". Otros 10 o 15 minutos y la exclamación: "¡Aquí está!... en el centro del campo hay un nido parasitario con varias leishmanias típicas".

Se sienta el huésped y se queda largo rato mirando. "No hay duda... es convincente... pero, ¿cómo hacen para hallarlas? ¿Estoy seguro de haber pasado ese mismo campo ante mi vista! ¿Cómo lo hacen?".

"Muy fácil, doctor, le doy la receta, pues no ocultamos ninguno de nuestros métodos de trabajo".

"Pues diga usted, ¿cómo es la cosa?" Con la mayor seriedad respondió Mazza: "Muy sencillo, es a fuerza de culo". No creo tener palabras justas para describir las facies de asombro de nuestro importante visitante. "Oiga, usted, profesor... a fuerza de... ¿cómo puede ser eso?" "Claramente a fuerza de culo contra el asiento y ojo en el microscopio hasta encontrarlos... ¡ah! Y con un detallecito, especialidad de la casa: ¡conocer lo que se está buscando! Cuando alguien le diga que no encuentra Chagas, averigüe, doctor, y verá que le falta alguna de estas cosas, generalmente lo primero..."

Al día siguiente se despidió el visitante, que en Salta tomaba un avión de regreso. No sé lo que le habrá dicho al jefe pero en el apretón de manos final subrayó: "He recibido de su jefe una gran lección... el valor del trasero... digamos del sistema isquioglútea en la ciencia. ¡No es para olvidar!".

MEPRA o "La Patológica"

La Misión de Estudios de Patología Regional Argentina (MEPRA) era un organismo de la Universidad de Buenos Aires. Salvador Mazza fue su jefe de 1928 a 1946. Durante ese período funcionó en Jujuy, luego se desplazó a la ciudad de Buenos Aires, donde desapareció en 1959. Si bien los médicos llamaban a MEPRA "La Misión", los jujeños la bautizaron como "La Patológica" para diferenciarla de la Dirección General de Paludismo de Jujuy, a la que denominaban "La Palúdica".

"La MEPRA –relata Miguel Jörg a Rubén Storino– fue una sinfonía científica. Mazza, su director, contó con una orquesta de primer orden, afinada por él, pero con hombres que ya tenían formación y aptitud propia para cada una de sus partituras."

Relato original: Dr. Miguel Jörg, Doctor en Medicina, Doctor en Ciencias Naturales, ex Jefe del Laboratorio y Subjefe General de MEPRA. Miembro Correspondiente Nacional de la Academia Nacional de Medicina de Buenos Aires.

Adaptación para Salud(i)Ciencia: Dr. Rubén Storino (Corresponsal Médico de SIIC) coautor del libro *Enfermedad de Chagas*, Doyma, Buenos Aires, 1994.