

## Importancia de la cistatina C en el asma

*Departamento de Investigación Bioquímica y Desarrollo de Drogas, División de Investigación y Desarrollo, Krka d.d., Ljubljana, Eslovenia*



**Dra. Nina Cimerman**

Curriculum vitae del autor  
 Autor en SIIC *Data Base* / Medline  
 Tema principal en SIIC *Data Base*

Resumen español / portugués / inglés / idioma del autor  
 Palabras clave en español / portugués / inglés  
 Especialidad principal / Especialidades relacionadas

La información resaltada consúltela en <http://www.siicsalud.com/dato/dat027/01d20020.htm>

*La evidencia de concentraciones elevadas de cistatina C en el plasma de pacientes asmáticos sugiere la participación de la proteína en la etiopatogenia de la enfermedad.*

La cistatina C (CC) humana es una proteína básica, no glucosilada y de bajo peso molecular, perteneciente a la superfamilia de los inhibidores de las cisteinproteinasas.<sup>1,2</sup> La CC es el inhibidor más potente de las proteinasas lisosomales: catepsinas B, H, L y S, aparentemente con constante de inhibición por debajo de concentraciones nanomolares, lo cual también fue demostrado en nuestros estudios cinéticos con CC humana recombinante.<sup>1,3</sup> Se ha propuesto que la CC, junto con otras cistatinas, participa en los mecanismos primarios de defensa contra la destrucción proteolítica tisular mediante la formación de complejos inhibitorios con las cisteinproteinasas. Debido a la amplia distribución extracelular de la CC y por su función antiviral en experimentos con poliovirus, herpes simplex y coronavirus, se le ha atribuido un papel antimicrobiano y antiviral.<sup>4-7</sup> Sin embargo, también hemos reportado un modo no inhibitorio de interacción entre la CC y las cisteinproteinasas. En el modelo, la catepsina L corta a la CC a nivel de Gly11-Gly12 después de la formación del complejo.<sup>8</sup> Asimismo, se observó una amputación distinta N-terminal de la CC en varios estados patológicos, lo cual se asoció con pérdida significativa de su afinidad por la enzima blanco.<sup>9,10</sup> La formación de dímeros de CC se acompaña de una pérdida completa de su actividad biológica.<sup>11</sup> Los eventos tendrían una gran importancia fisiológica al controlar el grado de inhibición de las cisteinproteinasas en procesos patológicos. Una función adicional de la CC parece ser la inhibición de la legumina humana, otra cisteinproteinasas la cual, al igual que la catepsina S, estaría involucrada en la presentación de antígenos por moléculas de histocompatibilidad clase II.<sup>12-14</sup> Además, se ha sugerido que la CC ejerce un papel regulador en los procesos inflamatorios al reducir el estallido respiratorio, asociado con la fagocitosis, en neutrófilos. La respuesta quimiotáctica de estas células también se reduciría.<sup>15</sup> También se ha propuesto que la CC podría aumentar la expresión de óxido nítrico en macrófagos peritoneales.<sup>16</sup>

La CC se expresa en la mayoría de los tejidos y se la ha encontrado en cantidades apreciables en todos los fluidos corporales.<sup>2,17,18</sup> En algunos compartimientos (como el líquido cefalorraquídeo) la CC representa más del 90% de los inhibidores de cisteinproteinasas mientras que, en plasma, sólo representa un pequeño porcentaje de la capacidad inhibitoria de aquellas. Se ha visto que la concentración de

CC en fluidos extracelulares tiene importancia clínica. Así, el nivel anormalmente bajo de CC en líquido cefalorraquídeo podría ser un marcador diagnóstico de la angiopatía amiloide hereditaria por CC, una enfermedad hereditaria transmitida en forma dominante caracterizada por el depósito de CC como fibrillas amiloides en los vasos sanguíneos. El fenómeno originaría la muerte por hemorragia cerebral.<sup>19,20</sup> A su vez, se han encontrado niveles elevados de CC en el suero de pacientes con enfermedades autoinmunes y sujetos dializados.<sup>1, 21</sup> El hecho de que la CC, una proteína de bajo peso molecular, se produce en forma estable en todas las células nucleadas, se filtra libremente en los glomérulos renales y se reabsorbe y cataboliza casi por completo en los túbulos proximales ha sugerido que su concentración sérica podría ser un marcador potencialmente útil del índice de filtración glomerular (IFG). De hecho, recientemente se comprobó que la CC plasmática es un marcador del IFG igual o superior a la creatinina en suero, especialmente en pacientes con disminución leve o moderada del IFG.<sup>22,23</sup> Más aún, a diferencia de la creatinina, la CC no está influida por el sexo y la masa muscular; y su producción estaría afectada por factores extrarrenales en menor grado que la de creatinina.

### Efecto de la patología asmática sobre los niveles séricos de CC

Se ha sugerido que las cisteinproteinasas y sus inhibidores estarían asociados con la etiopatogenia de diversas entidades, pero la influencia que ejercen los estados patológicos sobre su concentración aún no se ha estudiado ampliamente. Se reportó que la CC circulante no se altera durante procesos inflamatorios o patología neoplásica. Sin embargo, nuestras observaciones revelaron una correlación significativa entre el incremento de los niveles de CC y la progresión del melanoma y cáncer colorrectal.<sup>24-26</sup> Posteriormente extendimos el estudio a individuos con asma, en quienes se determinó la concentración de CC con un equipo comercial de enzimoimmunoensayo (ELISA) específico y sensible, desarrollado en nuestro laboratorio (Krka d.d., Novo mesto, Eslovenia; <http://www.krka.si/en/zdravila/imuno/>).

En el estudio, los enfermos asmáticos se dividieron en dos grupos. Uno incluyó pacientes sin dependencia esteroidea y sin uso regular de esteroides sistémicos, mientras que el otro abarcó enfermos con asma atópica dependientes de esteroides y con necesidad continua de corticoides por vía oral, durante más de 10 años, en promedio.

La patología asmática es una de las enfermedades crónicas más frecuentes en todo el mundo. Se caracteriza por inflamación crónica de la vía aérea, acumulación de plasma en la luz bronquial, secreción local anormal de proteínas y remo-

delamiento de la pared bronquial. La gravedad aún está escasamente definida y la enfermedad es difícil de manejar y controlar. El papel exacto de las enzimas proteolíticas, en asma, aún no se comprende por completo. Los datos avalan la teoría de que tanto las serinoproteinasas como las metaloproteinasas intervienen en la etiopatogenia del asma. Sin embargo, se ha prestado poca atención a la participación de las cisteinoproteinasas (catepsinas B, H, L y S) y sus inhibidores endógenos, como las estefinas A y B y la CC. Debido a que se ha demostrado su relación con inflamación, remodelamiento tisular y estados patológicos caracterizados por excesiva respuesta inmune frente a antígenos exógenos, no es improbable que participen también en asma.

Ciertamente, nuestro último estudio encontró alteraciones en el balance entre las cisteinoproteinasas séricas y sus inhibidores en pacientes con asma, en comparación con controles.<sup>27,28</sup> También demostramos el efecto de la enfermedad sobre la concentración de CC.<sup>29</sup> Los niveles séricos de CC se estudiaron en controles normales y en personas con asma dependiente e independiente de esteroides, con la finalidad de establecer su posible utilidad diagnóstica. El análisis comparativo indicó que la concentración de CC permitía distinguir entre controles y enfermos con asma; la CC fue 1.5 veces superior en los últimos. Asimismo, se detectó un aumento significativo de la concentración de CC en pacientes asmáticos dependientes de esteroides en comparación con sujetos sin dependencia de corticoides. En los controles y en los pacientes, la concentración molar de inhibidores de bajo peso molecular, especialmente CC, estuvo significativamente por encima de la de sus blancos: catepsina B, H, L y S con lo que se asegura una inhibición eficaz.

Recientemente reportamos una mayor concentración de catepsina H en asmáticos.<sup>27</sup> Si bien es demasiado pronto para sugerir un papel de las cisteinoproteinasas y sus inhibidores en la etiopatogenia del asma, podemos especular que el incremento de la CC coincide con los mayores niveles de catepsina H y sugeriría la participación de ambas en la patogenia del asma. La catepsina H podría intervenir en los eventos proteolíticos del remodelamiento tisular, un hallazgo común en la enfermedad. Por otro lado, observamos una tendencia a valores más bajos de catepsina S en el suero de asmáticos en comparación con controles. Debido a que en la enfermedad asmática hay exageración de las respuestas inmunes, el balance entre la catepsina S y la CC podría ser importante por el papel propuesto de la primera en la presentación antigénica.<sup>13</sup> Otro estudio que avala esta teoría sugiere que la CC interviene en la maduración de las moléculas de histocompatibilidad clase II durante la presentación antigénica en las células dendríticas derivadas de la médula ósea al inhibir la catepsina S.<sup>30</sup>

### Efecto del tratamiento sobre la CC sérica

Comparamos la concentración de CC en el suero de enfermos con asma antes y después del tratamiento farmacológico. Después de una semana con dosis bajas de metilprednisolona oral o ciclosporina A se observó un efecto atribuible a las drogas en la concentración de CC. De hecho, la metilprednisolona generó un aumento significativo en los niveles de CC mientras que la ciclosporina A tendió a asociarse con un efecto opuesto. En nuestro conocimiento, éste fue el primer estudio clínico que demostró el efecto de los fármacos sobre el nivel de CC. Se ha sugerido que el incremento en la producción de CC por células HeLa, inducido por esteroides, se debe al aumento de la transcripción génica mediada por promotor. Por lo tanto, no podemos excluir la posibilidad de que los cambios en los niveles de esteroides afectaran la concentración plasmática de CC.

### CC sérica como marcador del IFG en asma

Recientemente publicamos que la CC sérica está aumentada en varias enfermedades malignas, incluyendo melanoma metastásico y cáncer colorrectal.<sup>24-26</sup> Los valores de creatinina en estos enfermos no se modificaron significativamente lo que indica que las concentraciones de CC en el suero de pacientes con cáncer no es expresión de alteración de la

función renal sino de mayor producción durante la progresión del tumor.

Para evaluar el concepto de que la CC y la creatinina son marcadores del IFG, medimos la concentración de ambas proteínas en el suero de pacientes asmáticos y controles.<sup>29</sup> Se observó una mayor correlación entre los niveles de CC y creatinina en el suero de sujetos normales y en pacientes asmáticos dependientes de esteroides, en comparación con asmáticos esteroideo independientes. Las diferencias pudieron ser expresión de una mayor concentración de CC como consecuencia de factores no renales, como progresión de la enfermedad o efecto del tratamiento. El incremento en los niveles de CC, sin cambios aparentes en la concentración de la creatinina en suero, podría ser reflejo de la patogenia del asma. Sin embargo, la interpretación definitiva de los resultados sólo será posible mediante la valoración del IFG por depuración de inulina o EDTA marcado con Cr<sup>51</sup>. Así se podrá establecer si el incremento en la concentración de CC en pacientes con enfermedad asmática progresiva se debe a la mayor producción o a la menor eliminación renal. Los resultados avalan estudios más amplios para establecer con certeza el valor de la CC sérica como marcador del IFG en asma.

### Características circadianas de la CC

En la mayoría de los organismos mayores se registran variaciones diurnas y nocturnas. La variación circadiana intraindividual es un fenómeno común al hierro, tirotrófina, marcadores asociados con tumor, etc. Sin embargo, la mayoría de los elementos se mantiene en forma relativamente estable en cualquier momento del día. Los ritmos conocidos de variación circadiana también son importantes para interpretar los resultados de pruebas diagnósticas y monitorear enfermos y terapias.

En nuestro estudio evaluamos los patrones circadianos de cisteinoproteinasas y de sus inhibidores de bajo peso molecular, mediante el estudio de 7 muestras de sangre tomadas cada 4 horas durante todo un día, en sujetos aparentemente normales y en un grupo de pacientes con asma.<sup>27-29,32,33</sup> Con el objetivo de minimizar los factores que pueden influir en la variación, como postura, actividad, ingesta de comidas, estrés, luz diurna o nocturna, sueño y despertar, cada voluntario debió mantener un mismo patrón de actividades durante el día de estudio y en los dos días anteriores al mismo. No se les indicó restricción hídrica con excepción de los 30 minutos previos a la toma de la muestra. En cambio, debieron abstenerse de ingerir otros líquidos o alimentos entre las comidas. Se realizó análisis de varianza (ANOVA), el cual validó diferencias aparentes al comparar distintos puntos en el tiempo. Debido a que el ANOVA puede fracasar en la obtención del punto más alto del ritmo, los datos se analizaron individualmente y en forma grupal mediante análisis de cosenos, el cual implica el ajuste a una curva de cosenos con período de 24 horas según el método de los cuadrados mínimos.<sup>34</sup> Establecimos las características circadianas basales de la CC en voluntarios clínicamente sanos con la finalidad de determinar posibles modificaciones en el patrón circadiano de la CC, atribuibles a la patología asmática y en respuesta a varias modalidades terapéuticas ya que la falta de variabilidad en personas sanas no puede extrapolarse a los enfermos.

De 8 personas supuestamente sanas (cinco mujeres y tres hombres) se observó variación circadiana significativa de los niveles séricos de CC sólo en un sujeto. Sin embargo, a nivel grupal, el tiempo no tuvo efecto significativo. Se obtuvieron resultados similares en distintos grupos de asmáticos. A nivel individual, sólo se detectó variabilidad dependiente del tiempo en un pequeño número de enfermos mientras que, a nivel grupal, el análisis de cosenos no reveló un ritmo circadiano significativo. Por lo tanto, la enfermedad o el tipo de tratamiento no parecen influir en las características circadianas de los niveles séricos de CC, tal como ocurre con ciertas funciones respiratorias, en algunas de las cuales el ritmo circadiano se detecta más en pacientes que en normales y con mayor amplitud aún en asma.

**Conclusiones**

El trabajo claramente demuestra que el momento en que se toma la muestra para la valoración de la CC en plasma, en personas normales y pacientes, no compromete los resultados. El tratamiento con metilprednisolona o ciclosporina tampoco parece influir en la determinación, lo cual avala la utilidad de la medición. A su vez, el aumento en la concentración de CC sin cambios aparentes en el nivel sérico de creatinina justifica mayor investigación sobre la utilidad de la CC como marcador del IFG en asma. Por otra parte, el nivel elevado de CC en asmáticos podría reflejar cambios locales en la expresión y secreción de este inhibidor de cisteinproteinasa así como también la respuesta sistémica a la enfermedad. Los resultados, junto con nuestras observaciones anteriores en relación con otros inhibidores de cisteinproteinasa de bajo peso molecular, estefinas A y B y sus enzimas blanco, catepsinas B, H, L y S, nos permiten establecer la hipótesis de que estos sistemas participarían en la patogenia del asma.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2002

► Recepción: 12/10/2001 ► Aceptación: 05/02/2002

**Para socios y suscriptores de SIIC**

Artículo ampliado en español / portugués

Artículo completo en inglés

Autoevaluación de la Lectura

Consultas al autor

copias impresas, enviarlo a colegas

La información resaltada consúltela en <http://www.siicsalud.com/dato/dat027/01d20020.htm>

**■ Bibliografía**

1. Brzin J, Popovic2. T, Turk V, Borchart U, Machleidt W. Human cystatin, a new protein inhibitor of cysteine proteinases. *Biochem Biophys Res Commun* 1984;118(1):103-109.
3. Henskens YMC, Veerman ECI, Nieuw Amerongen AV. Cystatins in health and disease. *Biol Chem Hoppe-Seyler* 1996;377:71-86.
4. Cimerman N, Trstenjak Prebanda M, Turk B, Popovic5. T, Dolenc I, Turk V. Interaction of cystatin C variants with papain and human cathepsins B, H and L. *J Enzym Inhib* 1999;14:167-74.
6. Korant BD, Brzin J, Turk V. Cystatin, a protein inhibitor of cysteine proteinases alters viral protein cleavages in infected human cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1985;127:1072-6.
7. Cimerman N, Drobnic8. Košorok M, Korant BD, Turk B, Turk V. Characterisation of cystatin C from bovine parotid glands: cysteine proteinase inhibition and antiviral properties. *Biol Chem Hoppe-Seyler* 1996;377:19-23.
9. Björck L, Grubb A, Kjellen L. Cystatin C, a human proteinase inhibitor, blocks replication of herpes simplex virus. *J Virol* 1990;64:941-3.
10. Collins AR, Grubb A. Inhibitory effects of recombinant human cystatin C on human coronaviruses. *Antimicrob Agents Chemother* 1991;35:2444-6.
11. Popovic12. T, Cimerman N, Dolenc I, Ritonja A, Brzin J. Cathepsin L is capable of truncating cystatin C of 11 N-terminal amino acids. *FEBS Letters* 1999;455:92-6.
13. Popovic14. T, Brzin J, Ritonja A, Turk V. Different forms of human cystatin C. *Biol Chem Hoppe-Seyler* 1990;371:575-80.
15. Abrahamson M, Mason RW, Hansson H, Buttle DJ, Grubb A, Ohlsson K. Human cystatin C. Role of the N-terminal segment in the inhibition of

human cysteine proteinases and its inactivation by leucocyte elastase. *Biochem J* 1991;273:621-6.

16. Eikel I, Abrahamson M. Folding-related dimerization of human cystatin C. *JBC* 1996;271(3):1314-21.
17. Chapman HAJr, Reilly JJJr, Yee R, Grubb A. Identification of cystatin C, a cysteine proteinase inhibitor, as a major secretory product of human alveolar macrophages in vitro. *Am Rev Respir Dis* 1990;141:698-705.
18. Chapman HA, Riese RJ, Shi GP. Emerging roles for cysteine proteases in human biology. *Annu Rev Physiol* 1997;59:63-88
19. Manoury B, Hewitt E, Morrice N, Dando PM, Barrett AJ, Watts C. An asparaginyl endopeptidase processes a microbial antigen for class II MHC presentation. *Nature* 1998;396(6712):695-9.
20. Leung-Tack J, Tavera C, Gensac MC, Martinez J, Colle A. Modulation of phagocytosis-associated respiratory burst by human cystatin C: role of the N-terminal tetrapeptide Lys-Pro-Pro-Arg. *Exp Cell Res* 1990;188:16-22.
21. Verdot L, Lalmanach G, Vercruysse V, Hartmann S, Lucius R, Cystatins up-regulate nitric oxide release from interferon-g-activated mouse peritoneal macrophages. *J Biol Chem* 1996;271(45):28077-81.
22. Abrahamson M, Barrett AJ, Salvesen G, Grubb A. Isolation of six cysteine proteinase inhibitors from human urine. *J Biol Chem* 1986;26: 11282-11289.
23. Abrahamson M, Olafson I, Palsdotir A, Ulvsback M, Lundwall A, Jansson O, Grubb A. Structure and expression of human cystatin C gene. *Biochem J* 1990;268:287-294.
24. Grubb A, Jansson O, Gudmunsson G, Arnason A, Löfberg H, Malm J. Abnormal metabolism of g-trace alkaline microprotein. The basic defect in hereditary cerebral haemorrhage with amyloidosis. *N Engl J Med* 1984;311:1547-1549.
25. Shimode K, Fujihara S, Nakamura M, Kobayashi S, Tsunematsu T. Diagnosis of cerebral amyloid angiopathy by enzyme-linked immuno-sorbent assay of cystatin C in cerebrospinal fluid. *Stroke* 1991;22:860-866.
26. Kabanda A, Goffin E, Bernard A, Lauwerys R, Van Ypersele de Strihou C. Factors influencing serum levels and peritoneal clearances of low molecular weight proteins in continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Kidney Int* 1995;48:1946-1952.
27. Kyhse-Andersen J, Schmidt C, Nordin G, Andersson B, Nilsson-Ehle P, Lindström V, et al. Serum cystatin C, determined by a rapid, automated particle-enhanced turbidimetric method, is a better marker than serum creatinine for glomerular filtration rate. *Clin Chem* 1994;40:1921-1926.
28. Newman DJ, Thakkar H, Edwards RG, Wilkie M, White T, Grubb AO, et al. Serum cystatin C by automated immunoassay: A more sensitive marker of changes in GFR than serum creatinine. *Kidney International* 1995;47:312-318.
29. Kos J, Štabuc B, Schweiger A, Krašovec M, Cimerman N, Kopitar-Jerala N, et al. Cathepsins B, H, L and their inhibitors stefin A and cystatin C in sera of melanoma patients. *Clin Cancer Res* 1997;3:1815-1822.
30. Kos J, Štabuc B, Cimerman N, Brünner N. Serum cystatin C, a new marker of glomerular filtration rate, is increased during malignant progression. *Clin Chem* 1998;44:2556-7.
31. Kos J, Krašovec M, Cimerman N, Nielsen HJ, Christensen, Brünner N. Cysteine proteinase inhibitors stefin A, stefin B, and cystatin C in sera from patients with colorectal cancer: Relation to prognosis. *Clin Cancer Res* 2000;6:505-11.
32. Cimerman N, Meško Brguljan P, Krašovec M, Šuškovc33. S, Kos J. Serum concentration and circadian profiles of cathepsin B, H and L, and their inhibitors, stefins A and B, in asthma. *Clin Chim Acta* 2001;310:113-22.
34. Cimerman N, Meško Brguljan P, Krašovec M, Šuškovc35. S, Kos J. Circadian and concentration profile of cathepsin S in sera from healthy subjects and asthmatic patients. *Pflügers Arch* 2001;422[Suppl1]:R204-R206.
36. Cimerman N, Meško Brguljan P, Krašovec M, Šuškovc37. S, Kos J. Serum cystatin C, a potent inhibitor of cysteine proteinases, is elevated in asthmatic patients. *Clin Chim Acta* 2000;300:83-95.

✘ **N. de R.:** A solicitud del lector, SIIC remite la bibliografía citada que por falta de espacio no se pudo publicar. Dirigirse a [relacien@siicsalud.com](mailto:relacien@siicsalud.com)

# Biopsia a cielo abierto localizada con aguja de lesiones mamarias no palpables

Registro de Tumores de Ginebra, Instituto de Medicina Social y Preventiva, Facultad de Medicina de la Universidad de Ginebra, Suiza



Dra. Lenny Verkooijen

Curriculum vitae del autor  
Autor en [SIIC Data Base](#) / [Medline](#)  
Tema principal en [SIIC Data Base](#)

Resumen español / portugués / inglés / idioma del autor  
Palabras clave en [español](#) / [portugués](#) / [inglés](#)  
Especialidad [principal](#) / Especialidades [relacionadas](#)

En colaboración con los doctores Peeters PHM, Pijnappel RM, Koot VCM, Schipper MEI y Borel Rinkes IHM.

La información [resaltada](#) consúltela en <http://www.siicsalud.com/dato/dat027/01n02027.htm>

*Análisis de la sensibilidad y el valor predictivo negativo de esta técnica diagnóstica, en una población clínica con seguimiento prolongado, y su comparación con las nuevas técnicas de estudio menos invasivas.*

El cáncer de mama es una de las causas principales de mortalidad por enfermedades oncológicas en muchas mujeres de países occidentales.<sup>1</sup> Debido a que su incidencia está en aumento, representa un importante problema de salud pública. Una estrategia potencialmente importante para reducir la mortalidad por cáncer de mama es la detección precoz. Esta conducta permitiría indicar el tratamiento antes del desarrollo de metástasis, previniendo así la muerte por la enfermedad.<sup>1</sup> Desde que diversos estudios demostraron que el diagnóstico y el tratamiento tempranos consecutivos a la pesquisa mamográfica son efectivos para reducir la mortalidad por cáncer mamario<sup>2,3</sup> se implementaron varios programas de detección.<sup>3,4</sup> En consecuencia, la incidencia de lesiones no palpables detectadas con la mamografía aumentó considerablemente y estimuló la búsqueda de una rutina diagnóstica óptima para este tipo particular de lesiones.

La biopsia localizada con aguja es considerada el procedimiento estándar de elección para el diagnóstico de enfermedad mamaria no palpable. Esta técnica incluye la inserción de una guía con control ultrasónico o mamográfico para localizar la lesión no palpable. Con posterioridad se extrae quirúrgicamente una muestra incluida en el extremo de la aguja. Para confirmar la presencia de la lesión sospechosa se efectúa una radiografía del espécimen. Finalmente, las muestras obtenidas son examinadas histológicamente y se planea el tratamiento ulterior, en caso de ser necesario.

Aunque este procedimiento tiene un bajo índice de complicaciones, requiere una intervención quirúrgica bajo anestesia general y muchas pacientes y sus médicos lo consideran traumático. Con el fin de aumentar al máximo posible el número de mujeres en quienes pueda establecerse el diagnóstico de una lesión mamaria no palpable sin un procedimiento quirúrgico se desarrollaron técnicas de biopsia percutánea (biopsia estereotáctica o con guía ultrasónica con aguja de gran calibre, biopsia mamaria asistida con vacío).

El análisis de la exactitud diagnóstica de las nuevas técnicas se basa en la comparación con el estándar de elección utilizado previamente, es decir, la biopsia mamaria a cielo abierto localizada con aguja. Hasta hace poco tiempo, se ignoraba la exactitud diagnóstica de este procedimiento. Con el fin de obtener un estándar de referencia para la compara-

ción, investigamos la sensibilidad y el valor predictivo negativo de la biopsia mamaria a cielo abierto localizada con aguja, en una población clínica con seguimiento a largo plazo.<sup>5</sup> Este trabajo describe brevemente los resultados de este estudio y presenta una actualización de los nuevos avances logrados desde su publicación. Para una información detallada acerca de la metodología y los resultados, remitimos al lector al artículo original.<sup>5</sup>

## Exactitud diagnóstica de la biopsia mamaria localizada con aguja, a cielo abierto

Entre 1987 y 1995, se realizaron en el Centro Médico Universitario de Utrecht, en Holanda, biopsias mamarias a cielo abierto localizadas con aguja en 346 pacientes con 353 lesiones no palpables. Después del examen histológico, 153 (43%) fueron clasificadas como malignas (44 carcinoma ductal *in situ* y 109, cáncer mamario invasivo). Doscientas lesiones (57%) (en 199 pacientes) fueron clasificadas como "benignas" (incluyendo fibroadenoma [n=33], enfermedad fibroquística [n=115], hiperplasia ductal atípica/carcinoma lobular *in situ* [n=6]). Estas lesiones benignas fueron incluidas en una cohorte histórica controlada para el desarrollo de cáncer mamario, utilizando información del Departamento de Registro Nacional Anatómico y de Morbilidad de Holanda y el Registro Integral de Cáncer (Centro de Holanda).

La mediana de seguimiento fue de 60.5 meses y se disponía de datos completos de seguimiento durante dos años correspondientes a 191 pacientes (96%). Durante este lapso se diagnosticaron siete cánceres mamarios ipsilaterales. Las mamografías diagnósticas, los registros médicos y los cortes histológicos de los siete carcinomas fueron revisados por un panel de expertos compuesto por un radiólogo, un cirujano y un patólogo. Sobre la base de la lateralización, localización, tamaño y aspecto de la lesión, el panel decidió que se había desarrollado un nuevo carcinoma y que los seis restantes ya estaban presentes en el momento de realizar el procedimiento diagnóstico inicial. Los diagnósticos histológicos de estos cánceres no diagnosticados fueron carcinomas ductales invasivos (n=3), carcinomas ductales invasivos con componente intraductal extenso (n=2) y carcinoma lobular invasivo con componente intraductal extenso (n=1).

Las razones para no diagnosticar las lesiones fueron colocación errónea del cable guía de la aguja (n=4), interpretación errónea del cirujano, quien asumió que la lesión estaba localizada en el cuadrante lateral superior en vez de afectar el cuadrante lateral inferior (n=1) y falla del patólogo en el diagnóstico de carcinoma lobular invasivo (n=1). Los seis cánceres no detectados fueron diagnosticados después de 20, 21, 29, 45, 45 y 60 meses. El índice de sensibilidad y el

valor predictivo negativo de la biopsia mamaria a cielo abierto localizada con aguja fueron calculados en diferentes intervalos del seguimiento y se presentan en la Tabla 1. Esta demuestra la importancia del seguimiento prolongado, ya que el índice de sensibilidad y el valor predictivo negativo son particularmente elevados después de 2 años (99% en ambos casos), pero disminuyen considerablemente después de 5 años (a 96 y 94%, respectivamente).

que requiere internación durante uno o dos días. La intervención produce cierta mutilación, dejando una cicatriz importante en la piel y en el tejido mamario, por lo que se dificulta la interpretación de las mamografías posteriores. El procedimiento también es relativamente costoso. Debido a que una proporción sustancial de mujeres sometidas a este procedimiento sólo tienen enfermedad benigna y a que un resultado informado como maligno siempre requiere un se-

**Tabla 1. Impacto del seguimiento sobre la sensibilidad y el valor predictivo negativo de la biopsia mamaria a cielo abierto localizada con aguja en 199 pacientes** (reproducido del *Br J Surg* 2000; 87:344-347).

	Seguimiento			
	2 años	3 años	4 años	5 años
Pacientes con riesgo de resultado falso negativo de la biopsia	191	181	137	100
Resultados falsos negativos	2	3	5	6
Índice de sensibilidad (%) (IC 95%)	99 (95-100)	98 (95-100)	97 (93-99)	96 (92-99)
Valor predictivo negativo (%) (IC 95%)	99 (96-100)	98 (95-100)	96 (92-100)	94 (87-98)

**Discusión y perspectivas futuras**

Aunque la exactitud diagnóstica de la biopsia mamaria a cielo abierto localizada con aguja disminuye con el seguimiento a largo plazo, aún es un procedimiento diagnóstico muy preciso para la evaluación de la enfermedad mamaria no palpable.

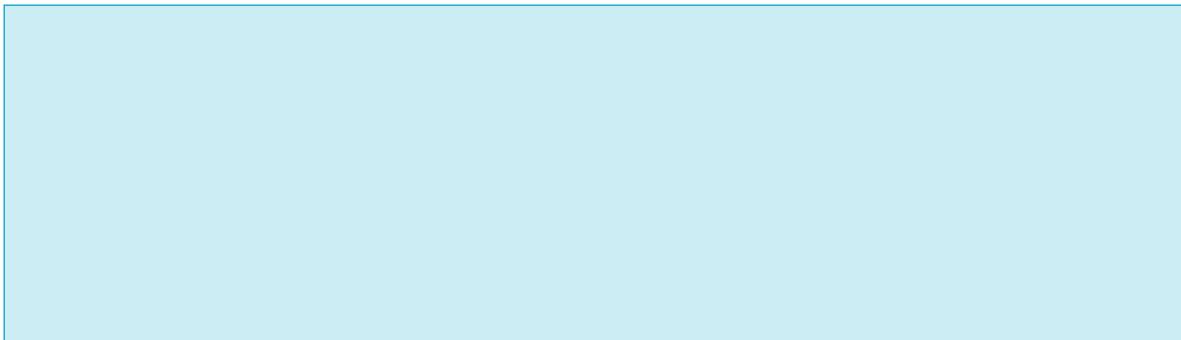
Los factores que pueden conducir al fracaso, en general se dividen en tres categorías: radiológicos, quirúrgicos o histológicos. La colocación precisa de la aguja es indispensable para la extirpación satisfactoria de la lesión sospechosa: cuatro de los seis carcinomas no fueron diagnosticados por colocación incorrecta de la aguja. Jackman y Marzoni informaron que, si la lesión era penetrada por la aguja localizadora, siempre podía ser extirpada exitosamente.<sup>6</sup> Puede ser difícil ubicar exactamente la aguja cuando sólo se dispone de mamografía. Es posible una ubicación más correcta utilizando técnicas de colocación más avanzadas, como la estereotaxia y el ultrasonido. Peeters y col, revisaron los resultados falsos negativos de la biopsia a cielo abierto de lesiones identificadas en los estudios de detección.<sup>7</sup> Además de la ubicación imprecisa de la aguja por dificultad en la localización de las lesiones, las razones para no diagnosticar cánceres incluyeron fallas en el diagnóstico durante el examen histológico y la falta de obtención sistemática de la radiografía del espécimen (para confirmar la presencia de lesiones no palpables en la pieza quirúrgica). El reconocimiento de lesiones no diagnosticadas es más probable con la revisión por un equipo multidisciplinario de las mamografías originales, las placas obtenidas para la localización, la radiografía del espécimen y la histología.

La biopsia mamaria a cielo abierto, localizada con aguja, se asocia con varios inconvenientes. Es un procedimiento quirúrgico, habitualmente realizado con anestesia general y

gundo procedimiento quirúrgico (terapéutico), se han desarrollado alternativas mínimamente invasivas. Estas técnicas incluyen, entre otras, la aspiración con aguja fina guiada por ultrasonido o estereotáctica, la biopsia con aguja de gran calibre o la biopsia mamaria asistida con vacío.

La aspiración con aguja fina (AAF) es una técnica reconocida para la evaluación de masas palpables ("triple prueba" que incluye palpación, diagnóstico por imágenes y AAF).<sup>8</sup> No obstante, su utilidad en las lesiones no palpables es controvertida. Al revisar la literatura disponible sobre AAF para las lesiones mmarias no palpables, los resultados falsos negativos variaron entre 0 y 19.6% (media 7.9%) y los falsos positivos, entre 0 y 3.5% (media 0.53%).<sup>9</sup> Aunque estas cifras son notables, la AAF tiene algunas desventajas importantes. En primer lugar, el amplio rango de resultados falsos positivos y negativos demuestra que el procedimiento depende, en gran medida de la habilidad y la experiencia del operador y del citopatólogo. Los mejores resultados provienen de centros que cuentan con la presencia de un citopatólogo durante el procedimiento. Además, aun en manos experimentadas, la AAF obtiene una elevada proporción de muestras insuficientes o acelulares (que varían entre 3 y 54%)<sup>9,10</sup> y no permite distinguir entre cáncer mamario invasivo y no invasivo.

En la biopsia con aguja de gran calibre se obtienen muestras de lesiones no palpables por medio de una aguja de gran calibre y una pistola a resorte. Mucho se ha escrito acerca de la utilización de esta técnica con guía ultrasónica o estereotáctica y la exactitud diagnóstica se considera buena.<sup>11,12</sup> Entre 1997 y 2000 realizamos un estudio multicéntrico sobre la precisión diagnóstica de la biopsia estereotáctica con aguja de gran calibre (Nº 14). Esta investigación, denominada COBRA (*CORe Biopsy after RAdiological localisation*) incluyó a 973 mujeres con 1 029 lesiones mamarias no pal-



pables. Noventa y cinco por ciento de las muestras obtenidas en la biopsia con aguja fueron confirmadas quirúrgicamente.<sup>13,14</sup> Se demostraron índices de sensibilidad y especificidad de 97 y 99%, respectivamente, y un valor predictivo negativo para un diagnóstico benigno de 96%, siempre que se realice una biopsia localizada con aguja después de las biopsias que informan "tejido mamario normal" o "lesiones de alto riesgo" (hiperplasia atípica / carcinoma lobular *in situ*). Por lo tanto, es posible que la biopsia estereotáctica con aguja de gran calibre pueda reemplazar sin mayores riesgos a la biopsia a cielo abierto localizada con aguja para el diagnóstico de la enfermedad mamaria no palpable.

El costo asociado con este procedimiento es considerablemente más elevado que el de algunas técnicas de biopsia percutánea. Buijs-van der Woude y col. informaron que la biopsia localizada con aguja en Holanda es dos veces más costosa que el procedimiento estereotáctico con aguja de gran calibre (1 184 versus 572 euros; 1 euro = 0.91 dólares estadounidenses), a pesar de que el último está implementado en un número limitado de hospitales.<sup>15</sup>

En los últimos años, las técnicas de obtención de muestras de lesiones no palpables mejoraron aún más y, en especial en Estados Unidos, se están utilizando con frecuencia creciente los dispositivos operados al vacío. Por el momento, no se han obtenido evidencias científicas que indiquen que esta técnica es superior a la biopsia con aguja de gran calibre para reducir el número de cánceres no diagnosticados. No obstante, algunos indicios sugieren que la biopsia mamaria asistida con vacío aumenta la precisión diagnóstica para el carcinoma ductal *in situ* y la hiperplasia atípica.<sup>16,17</sup> Debido a que el costo de estas sondas de biopsia al vacío es mayor que el de las agujas de gran calibre, es necesario continuar con las investigaciones para determinar la utilidad de esta técnica particular en el diagnóstico de lesiones mamarias no palpables.

Ahora que algunas técnicas de biopsia percutánea aparentan tener la misma exactitud y son menos costosas, es de esperar que una proporción sustancial de biopsias a cielo abierto localizadas con aguja pronto será reemplazada. Como el éxito de los programas nacionales de detección depende en gran medida de la práctica general después de la derivación y debido a que el beneficio de la detección temprana del cáncer de mama puede diluirse por un trabajo diagnóstico y terapéutico inadecuado,<sup>18</sup> es importante mantener niveles elevados de exactitud diagnóstica. Por lo tanto, recomendamos evaluar exhaustivamente cada nueva técnica diagnóstica antes de su implementación. El estudio mencionado sobre biopsia mamaria a cielo abierto localizada con aguja provee una referencia para tales evaluaciones.

## Agradecimientos

El autor agradece a los Dres. Christine Bouchardy y Lidewij Hoorntje por sus valiosos comentarios sobre el manuscrito.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2002

► Recepción: 26/08/2001 ► Aceptación: 29/01/2002

### Para socios y suscriptores

Artículo ampliado en español / portugués

Artículo completo en inglés

Autoevaluación de la Lectura

Consultas al autor

copias impresas, enviarlo a colegas

La información resaltada consúltela en

<http://www.siicsalud.com/dato/dat027/01n02027.htm>

## ■ Bibliografía

- Harris JR, Lippman ME, Veronesi U, Willet W. Breast cancer. N Engl J Med 1992;327:319-328
- Shapiro S, Strax P, Venet W. Periodic breast screening in reducing mortality from breast cancer. JAMA 1971;215:1777-1785

3. Blanks RG, Moss SM, McGahan CE, Quinn MJ, Babb PJ. Effect of NHS breast screening programme on mortality from breast cancer in England and Wales 1990-8: comparison of observed with predicted mortality. BMJ 2000;321:665-669

4. Fracheboud J, de Koning HJ, Beemsterboer PMM, Boer R, Hendriks JHCL, Verbeek ALM et al. Nation-wide breast cancer screening in the Netherlands: Results of initial and subsequent screening 1990-1995. Int J Cancer 1998;75:694-698

5. Verkooijen HM, Peeters PHM, Pijnappel RM, Koot VCM, Schipper MEI, Borel Rinkes IHM. Diagnostic accuracy of needle localized open breast biopsy for impalpable breast disease. Br J Surg 2000;87:344-347

6. Jackman RJ, Marzoni FA. Needle-localized breast biopsy: Why do we fail? Radiology 1997;204:677-684

7. Peeters PHM, Mravunac M, Hendriks JHCL, Verbeek ALM, Holland R, Vooijs GP. Breast cancer risk for women with a false positive screening test. Br J Cancer 1988;58:211

8. Morris A, Pommier RF, Schmidt WA, Shih RL, Alexander PW, Vetto JT. Accurate evaluation of palpable breast masses by the Triple Test Score. Arch Surg 1998;133:930-934

9. Wells CA. Quality assurance in breast cancer screening cytology: A review of the literature and a report on the U.K. national cytology scheme. Eur J Cancer 1995;31:273-280

10. Pisano ED, Fajardo LL, Tsimikas J, Sneige N, Frible WJ, Gatsonis CA et al. Rate of insufficient samples for fine-needle aspiration for nonpalpable breast lesions in a multicenter clinical trial: The Radiologic Diagnostic Oncology Group 5 Study. Cancer 1998;82:679-688

11. Verkooijen HM, Peeters PHM, Buskens E, Koot VCM, Borel Rinkes IHM, Mali WPTHM, van Vroonhoven ThJM. Diagnostic accuracy of large-core needle biopsy for nonpalpable breast disease: A meta-analysis. Br J Cancer 2000;85:1017-1021

12. Brenner RJ, Bassett LW, Fajardo LL et al. Stereotactic core-needle breast biopsy: A multi-institutional prospective trial. Radiology 2001;218:866-872.

13. Verkooijen HM. Stereotactic large-core needle biopsy for nonpalpable breast disease. The COBRA Study. [Thesis] Utrecht University the Netherlands, 2000.

14. Verkooijen HM. Diagnostic accuracy of stereotactic large-core needle biopsy for nonpalpable breast disease: Results of a multicenter prospective study with 95% surgical confirmation. Submitted.

15. Buijs-van der Woude T, Verkooijen HM, Pijnappel RM, Klinkenbijn JHG, Borel Rinkes IHM, Peeters PHM, Buskens E. Cost comparison between stereotactic large-core-needle biopsy versus surgical excision in The Netherlands. Eur J Cancer 2001;37:1736-1745

16. Jackman RJ, Marzoni FA, Nowels KW. Percutaneous removal of benign mammographic lesions: Comparison of automated large-core and directional vacuum-assisted biopsy techniques. AJR 1998;171:1325-1330

17. Burak WE, Ownes KE, Tighe MB, Kemp L, Dinges SA, Hitchcock CL et al. Vacuum-assisted stereotactic breast biopsy: Histologic underestimation of malignant lesions. Arch Surg 2000;135:700-703

18. Holland R. Met vroege ontdekking zijn we er nog niet. Inaugural lecture. Catholic University Nijmegen, the Netherlands. May 2000.

# Hepatitis C y alcohol: una asociación de alto riesgo\*

*Cátedra de Gastroenterología de Posgrado, Dirección de la Carrera Universitaria de Gastroenterología, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de La Plata. Servicio de Gastroenterología, Hospital Interzonal «Gral. San Martín» de La Plata, La Plata, Argentina*



Curriculum vitae del autor  
 Autor en SIIC [Data Base](#) / [Medline](#)  
 Tema principal en SIIC [Data Base](#)

Resumen en español / portugués / [inglés](#) / idioma del autor  
 Palabras clave en español / portugués / [inglés](#)  
 Especialidad [principal](#) / Especialidades [relacionadas](#)

Dr. Alejandro C. Jmelnitzky La información [resaltada](#) consúltela en <http://www.siicsalud.com/dato/dat025/01817001.htm>

(Viene de tapa)

El índice de actividad histológica, el estadio de fibrosis, el tiempo y la frecuencia de evolución a la cirrosis, y la descompensación de ésta se ven claramente incrementados por el consumo excesivo de alcohol.<sup>8</sup> El abuso de alcohol transitorio dentro del período de infección por HCV también ha demostrado ser deletéreo; sin embargo, el estadio avanzado de fibrosis en la biopsia hepática se asocia significativamente con el consumo severo y prolongado de alcohol (mayor de 200 g/día). No sucede lo mismo con el consumo leve a moderado, menor a 70 g/día.<sup>9</sup> La coinfección por HCV-HIV evoluciona más frecuentemente a la cirrosis en presencia de abuso de alcohol.<sup>2</sup>

## HCV/alcohol y respuesta terapéutica al interferón

El abuso crónico activo de alcohol es considerado una de las contraindicaciones más claras de la terapéutica de la hepatitis crónica por HCV con interferón (IFN) monodroga o con terapia combinada con ribavirina;<sup>10</sup> esto es avalado por su acción tanto sobre el incremento de la replicación viral como de la fibrosis histológica, ambos considerados factores desfavorables para la respuesta virológica sostenida a la terapia combinada.<sup>11</sup>

De hecho, el consumo de alcohol durante el tratamiento superior a 60 g/día disminuye la eficacia para obtener dicha respuesta,<sup>12</sup> por lo que la supresión del hábito exotóxico es una de las medidas terapéuticas de primera línea en el manejo de la hepatitis HCV.

## HCV/alcohol y hepatocarcinoma.

¿Existe un efecto sinérgico entre abuso de alcohol e infección por HCV en la etiopatogenia del hepatocarcinoma? Tanto el alcoholismo crónico como la infección crónica por HCV se vinculan al desarrollo de hepatocarcinoma en los países occidentales. Un reciente incremento en la incidencia de hepatocarcinoma en los EE.UU. fue relacionado, al menos en la mitad de los casos, con la infección por HCV; si bien las tasas de incidencia asociadas con cirrosis alcohólica permanecieron estables, no fue evaluada en particular la significación de ambas etiologías combinadas.<sup>13</sup>

En un estudio cooperativo argentino que reúne 216 casos de hepatocarcinoma provenientes de 9 centros, el alcoholismo como única noxa estuvo presente en el 16.2% y asociado al HCV en el 20.2% de los casos, todos ellos sobre

hígado cirrótico; el HCV como única noxa o asociado a HBV y/o al alcohol se encontró presente en el 38.9%.<sup>14</sup> El riesgo acumulativo anual de hepatocarcinoma en cirróticos HCV bien compensados varía entre 3% y 10%.<sup>15</sup> La existencia de un riesgo aditivo entre infección HCV y abuso de alcohol es demostrada en un estudio reciente de casos y controles, que revela una duplicación del riesgo relativo para hepatocarcinoma cuando existe un consumo de alcohol superior a 80 g por día.<sup>16</sup>

Esto se ha asociado con la capacidad mutagénica y carcinogénica del acetaldehído como primer intermediario del metabolismo del alcohol. En la sinergia entre alcohol e infección por HCV en la evolución a cirrosis y hepato-carcinoma, la replicación viral del HCV es generalmente continua, la malignidad es elevada y el pronóstico desfavorable.<sup>17</sup>

## Resumen y conclusiones

El abuso de alcohol se acompaña de una elevada prevalencia de infección por HCV, agrava la actividad necroinflamatoria de la hepatitis crónica C, acelera su evolución a cirrosis y su descompensación, y seguramente favorece el desarrollo de hepatocarcinoma.

Por otro lado, el alcoholismo activo conduce a una franca disminución en la respuesta terapéutica y, más aún, a la contraindicación del tratamiento. Todo ello determina la necesidad de investigar a fondo la presencia del abuso de alcohol mediante una correcta historia clínica, la utilización de los marcadores biológicos y la incorporación de los cuestionarios sistematizados, y administrar tempranamente a la terapéutica especializada (equipo de salud mental, grupos de autoayuda, fármacos tales como naltrexona o similares).

La supresión del hábito alcohólico es en estos pacientes el primer gran gesto terapéutico, que permitirá el tratamiento combinado específico de la infección por HCV e incluso un eventual trasplante hepático.<sup>7</sup>

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2002

► Recepción: 10/08/2001 ► Aceptación: 17/12/2001

### Para socios y suscriptores

- Artículo ampliado en español / portugués
- Artículo completo en inglés
- [Autoevaluación de la Lectura](#)
- [Consultas al autor](#)
- [Copias impresas, enviarlo a colegas](#)

La información [resaltada](#) consúltela en <http://www.siicsalud.com/dato/dat025/01817001.htm>

\* Propuesta elevada parcialmente ante el Consenso Argentino Hepatitis C de la Asociación Argentina para el Estudio de las Enfermedades del Hígado (AAEEH), Buenos Aires, 7 y 8 de setiembre de 2000.

## ■ Bibliografía

1. Curciarello J, Apraiz M, Chiera A, Castelletto R, Vassia MA, Barbero R, Belloni P, Jmelnitzky A. "Virus de hepatitis B y C en alcohólicos crónicos, Prevalencia e influencia sobre el daño hepático", *Acta Gastroent Lat* 1996; 26:211-214.
2. Degos F. "Hepatitis C and alcohol", *J Hepatol* 1999; 31(Suppl 1):113-118.
3. Takase S, Takada N, Sawada M y col. "Relationship between alcoholic liver disease and HCV infection", *Alcohol Alcohol* 1993; 28:77-84.
4. Fong T, Kanel G, Conrad A y col. "Clinical significance of concomitant hepatitis C infection with alcoholic liver disease", *Hepatology* 1994; 19:554-57.
5. Pessione F, Degos F, Marcellin P y col. "Effect of alcohol consumption on serum hepatitis C virus RNA and histological lesions in chronic hepatitis C", *Hepatology* 1998; 27:1717-1722.
6. Romero-Gomez M, Nogales MC, Grande L y col. "Alcohol consumption enhances intrahepatic hepatitis C virus replication", *Hepatology* 1998; 28:280 A.
7. Jmelnitzky A. "Alcohol y enfermedad hepática: significación clínico-epidemiológica y manejo oportuno", en "Avances en la fisiopatología y el tratamiento de las enfermedades del hígado" pág. 87. Prop. Literaria. Buenos Aires - 1999.
8. Wilet TE, McCarthy M, Breidi L. y col. "Impact of alcohol on histological and clinical progression of hepatitis C infection", *Hepatology* 1998; 28:805-809.
9. Monto A, Bzowej L, Berenguer M. "Light or moderate alcohol intake does not promote hepatic fibrosis in patients with Hepatitis C", *DDW* 2000: 195 Abst.
10. Hoofnagle JH. "Therapy of chronic hepatitis C", en "Treatment of Liver Diseases" pág. 273, Masson S.A. Barcelona - 1999.
11. Poynard T, McHutchison J, Goodman Z y col. "Is an a la carte combination Interferon alfa-2b plus Ribavirin regimen possible for the first line treatment in patients with chronic hepatitis C?", *Hepatology* 2000; 31:211-218.
12. Mochida S, Onhishi K, Matsuo S y col. "Effect of alcohol intake on the efficacy of Interferon therapy in patients with chronic hepatitis C as evaluated by multivariate logistic regression analysis", *Alc Clin Exp Res* 1996; 20:371-77 A.
13. El Serah HB, Mason AC. "Risk factors for the rising rates of hepatocellular carcinoma in the United States", *DDW* 2000: 3792 Abst.
14. Findor JA, Tanno H, Villamil F, Darvich JR, Pinchuk L, Bruch Igartúa E, Jmelnitzky A, Curciarello J, Viola L, Fassio E, Fernandez JL y col. "Risk factors in hepatocellular carcinoma in Argentina", *Hepatology* 1998, 28:2391, 760 A.
15. Benvegna L, Alberti A. "Risk factors and prevention of hepatocellular carcinoma in HCV infection", *Dig Dis Sci* 1996; 41:49-55S.
16. Donato F, Tagger A, Chiesa R y col. "Hepatitis B and C infection, alcohol drinking, and hepatocellular carcinoma: a case-control study in Italy", *Hepatology* 1997; 26:579-84.
17. Kubo S, Kinoshita H, Hirohashi K y col. "High malignancy of hepatocellular carcinoma in alcoholic patients with hepatitis C virus", *Surgery* 1997; 121:425-29.

# Producción de factor de necrosis tumoral alfa en la placenta humana bajo condiciones patológicas

Unidad C de Medicina Materno-Fetal, División Obstetricia y Ginecología, Soroka University Hospital. Director del Laboratorio de Investigación de la Placenta, Departamento de Obstetricia y Ginecología, Soroka Medical Center, Ben-Gurion University of The Negev, Beer-Sheva, Israel



Dr. Gershon Holcberg

Curriculum vitae del autor  
 Autor en SIIC Data Base / Medline  
 Tema principal en SIIC Data Base

Resumen español / portugués / inglés / idioma del autor  
 Palabras clave en español / portugués / inglés  
 Especialidad principal / Especialidades relacionadas

En colaboración con los doctores Mahmoud Huleihel, Olga Sapir, Miriam Katz, Marina Tsadkin, Moshe Mazor y Leslie Myatt

La información resaltada consúltela en <http://www.siicsalud.com/dato/dat027102220008.htm>

*El daño fetoplacentario observado en la preeclampsia y el retardo de crecimiento intrauterino son mediados por la interacción del factor de crecimiento tumoral alfa (entre otras citoquinas) y la angiotensina II.*

El factor de necrosis tumoral alfa (TNF $\alpha$ ) es una de las citoquinas proinflamatorias, elaborada principalmente por los macrófagos. Sin embargo, otras células de origen no inmune tales como las células epiteliales, trofoblásticas y deciduales han demostrado producir TN $\alpha$ .<sup>1</sup> Ha sido posible detectar expresión del gen del TNF $\alpha$  en la decidua y el trofoblasto.<sup>2</sup> La secreción del TN $\alpha$  es un proceso altamente regulado, con profundas consecuencias fisiológicas. La expresión del TN $\alpha$  decidual aumenta cuando es estimulada por los lipopolisacáridos (LPS) bacterianos.<sup>6</sup> Se ha demostrado que el origen del trabajo de parto asociado con la liberación de TN $\alpha$  por parte del tejido placentario son los macrófagos.<sup>5</sup>

Las citoquinas inflamatorias tales como el TN $\alpha$ , la interleuquina 1  $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) y la interleuquina 6 (IL-6) se destacan por producir disfunción endotelial.<sup>7</sup> La evidencia muestra que los niveles de TNF $\alpha$  son más altos en las placentas preeclámpticas que en las normales<sup>9-11</sup> y que la hipoxia que suele ocurrir en la placenta durante la preeclampsia conduce a la elaboración de citoquinas inflamatorias tales como TN $\alpha$ , IL-6 y IL-1 $\beta$ .<sup>12</sup>

Las áreas de la superficie vellosa y la superficie capilar fetal se encuentran reducidas en las placentas pequeñas para la edad gestacional.<sup>13</sup> Esto se acompaña de un incremento en la resistencia vascular, tal como se observa a través de las formas alteradas de las ondas de velocidad del flujo umbilical en los embarazos con retardo de crecimiento intrauterino.<sup>14</sup> La disminución del crecimiento o de las funciones placentarias llevan a la hipoxia fetal.<sup>15</sup> La activación del sistema renina-angiotensina fetal por la hipoxia con la consiguiente vasoconstricción placentaria inducida por la angiotensina II puede desempeñar un importante papel en la patogenia del retardo del crecimiento intrauterino.<sup>16</sup>

El propósito de nuestro estudio fue evaluar el efecto de las condiciones placentarias patológicas tales como el retardo de crecimiento intrauterino o la exposición *in vitro* de la vasculatura placentaria a la angiotensina II sobre la secreción de TN $\alpha$  en la vasculatura de un cotiledón placentario humano aislado.

## Material y métodos

Los experimentos de perfusión fueron llevados a cabo empleando el método de Schneider y Huch.<sup>17</sup> Las placentas recolectadas provenían de embarazos a término no complicados y de embarazos complicados con retardo de crecimiento intrauterino inmediatamente después del parto. El retardo de crecimiento intrauterino fue definido como un peso neonatal por debajo del percentil quinto para la edad gestacional. En experimentos adicionales, la perfusión se llevó a cabo en un contenedor cerrado sin aporte gaseoso del medio, a fin de mantener las condiciones hipóxicas de la placenta con un pH de 7.0.

Adicionalmente, se instilaron inyecciones en bolo de angiotensina II ( $10^{-9}$ - $10^{-5}$  mol/l) en la circulación fetoplacentaria, para medir posteriormente los cambios en la presión de perfusión y evaluar los niveles de TN $\alpha$  en las muestras tomadas.

## Resultados

Se hallaron niveles significativamente mayores de TN $\alpha$  en las placentas perfundidas con retardo de crecimiento intrauterino, en comparación con los niveles previos a la perfusión (media de  $410 \pm 121$  pg/ml *versus*  $58 \pm 20$  pg/ml, respectivamente;  $p = 0.012$ ). Existió también un incremento significativo en los niveles de TN $\alpha$  en las placentas perfundidas con retardo de crecimiento intrauterino 120 minutos después de la perfusión, en comparación con placentas normales perfundidas (media de  $410 \pm 121$  pg/ml *versus*  $39 \pm 14$  pg/ml, respectivamente;  $p = 0.005$ ) (figura 1).

Una inyección en bolo de angiotensina II ( $10^{-9}$ - $10^{-5}$  mol/l) en las placentas normales aumentó significativamente los niveles de TN $\alpha$  desde  $66 \pm 6$  pg/ml hasta  $97 \pm 32$  pg/ml ( $p = 0.01$ ) (figura 2).

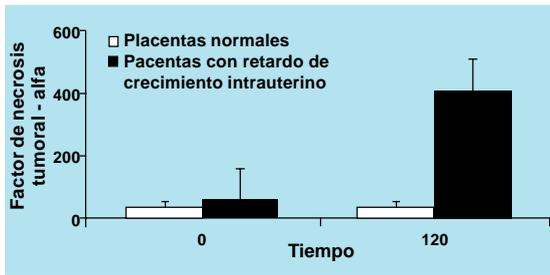
En ausencia de oxigenación (condiciones de perfusión hipóxica), las placentas perfundidas demostraron niveles de TN $\alpha$  significativamente elevados, en comparación con las placentas oxigenadas ( $154 \pm 60$  pg/ml *versus*  $31 \pm 3$  pg/ml ( $p = 0.01$ ) (figura 3).

## Discusión

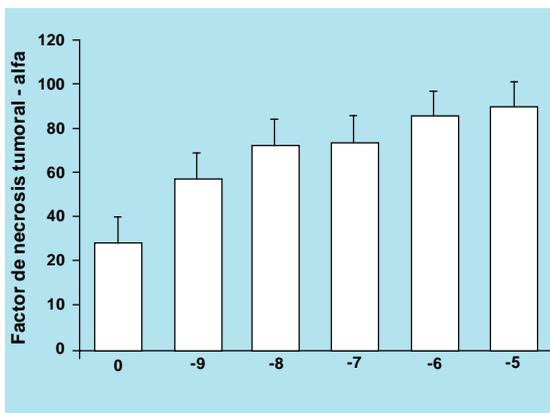
El TNF $\alpha$  es una citoquina pleiotrófica probablemente involucrada en muchas enfermedades asociadas con inflamación, caquexia, shock y lesión tisular.<sup>18</sup> La placenta produce TN $\alpha$  en cultivos bajo condiciones fisiológicas,<sup>2,6,20</sup> localizándose su actividad en las células de la estroma placentaria, dentro de las vellosidades trofoblásticas de partos a término y pretérmino.<sup>3,6</sup>

Se han encontrado también receptores para TN $\alpha$  en la

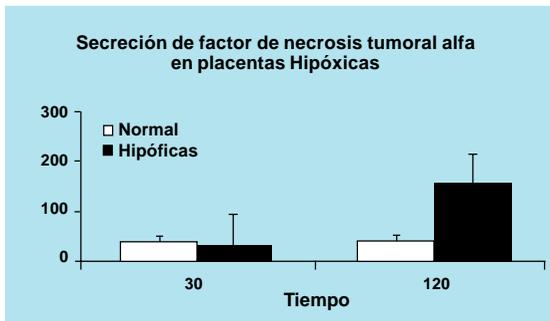
**Figura 1.** Secreción de TNF $\alpha$  en placentas normales y de embarazos con retardo de crecimiento intrauterino. Los datos representan a la media  $\pm$  error estándar. Nivel de significación de las diferencias entre placentas normales y con retardo de crecimiento intrauterino:  $p = 0.005$ .



**Figura 2.** Secreción de TNF $\alpha$  por parte de la placenta humana normal, antes y después de la inyección de angiotensina II ( $10^{-9}$ - $10^{-6}$  mol/L). Los datos representan la media  $\pm$  error estándar.



**Figura 3.** Secreción de TNF $\alpha$  en placentas normales e hipóxicas. Los datos representan la media  $\pm$  error estándar. Nivel de significación de las diferencias entre placentas normales e hipóxicas:  $p = 0.005$ .



placenta humana.<sup>20</sup> El gen del TN $\alpha$  es expresado en la decidua y el trofoblasto, y la expresión decidual aumenta cuando es estimulada por los LPS bacterianos. El hecho de que las condiciones hipóxicas y la angiotensina II aumenten la secreción de TN $\alpha$  en las placentas normales puede sugerir que el efecto de la hipoxia y la angiotensina II sobre la vasculatura placentaria es mediado por la secreción de TN $\alpha$ .

El TN $\alpha$  se encuentra presente en la sangre fetal humana a lo largo de todo el embarazo, así como en el líquido amniótico y la sangre materna.<sup>2</sup>

El retardo de crecimiento intrauterino se caracteriza por los elevados niveles de TN $\alpha$  en el líquido amniótico.<sup>22</sup> Niveles anormalmente altos de TN $\alpha$  en líquido amniótico y sangre umbilical han sido observados en pacientes con hipertensión inducida por el embarazo y retardo de crecimiento intrauterino.<sup>9-11,22</sup>

En nuestro estudio se demostraron niveles significativamente más altos de TN $\alpha$  en las placentas perfundidas de embarazos con retardo de crecimiento intrauterino que en aquellas provenientes de embarazos normales, reforzando nuevamente la idea de que la placenta es el sitio de producción de TNF $\alpha$ .

La angiotensina II es un potente vasoconstrictor en la circulación fetoplacentaria<sup>23</sup> y en el tejido de la placenta se han identificado sitios receptor-específicos para la angiotensina II.<sup>16,24</sup> La angiotensina II aumenta marcadamente la presión de perfusión reduciendo la perfusión fetoplacentaria,<sup>23</sup> tal como fue demostrado en embarazos complicados con retardo de crecimiento intrauterino.<sup>25</sup> Nuestros datos demostraron que una inyección en bolo de angiotensina II aumenta la secreción de TN $\alpha$  hacia la circulación fetal por parte de la placenta humana.

Parece que los altos niveles de TN $\alpha$  hallados en placentas de embarazos retardo de crecimiento intrauterino se relacionan con los aumentos de los niveles de angiotensina II en dichas placentas, ya que el sistema renina-angiotensina se encuentra activado en los embarazos con retardo de crecimiento fetal, aumentando la resistencia vascular fetoplacentaria que se observa en esta patología.<sup>16</sup>

En el presente estudio hemos demostrado un significativo aumento de la secreción de TN $\alpha$  desde las placentas normales tras la perfusión hipóxica en comparación con la perfusión normal (no hipóxica).

La hipoxia placentaria podría conducir a la elaboración de TNF $\gamma$ , lo cual podría contribuir a varias condiciones patológicas. Se ha demostrado que la disminución del oxígeno estimula la producción placentaria de citoquinas inflamatorias tales como el TNF $\alpha$ , la IL-1 $\beta$  y la IL-6.<sup>7</sup>

Hemos presentado recientemente datos que demuestran que la elevación de los niveles de TN $\alpha$  en placentas normales es dependiente del tiempo, y que aumenta a los 10 minutos de la perfusión. Se observó una significativa elevación de TN $\alpha$  en placentas pretérmino respecto de las placentas a término; esto sugiere que el tejido placentario pretérmino es más productivo que el de término para el TN $\alpha$  y la IL-6, e indica la participación de ambas citoquinas en el parto pretérmino.<sup>27</sup> Más aún, hemos mostrado que los lipopolisacáridos (LPS) aumentaron significativamente la capacidad de las placentas a término para secretar TN $\alpha$  e IL-6. Parece que los LPS pueden afectar el parto por mecanismos similares a la infección intraparto, involucrando en ello la regulación de la producción de citoquinas.<sup>28</sup>

En resumen, las condiciones patológicas de las placentas vinculadas al retardo de crecimiento intrauterino, la hipoxia placentaria, prematuridad e infección pueden inducir la secreción de citoquinas proinflamatorias tales como el TNF $\alpha$ , el cual, interactuando con la angiotensina II, puede aumentar la vasoconstricción del lecho vascular placentario fetal.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2002

► Recepción: 06/12/2001 ► Aceptación: 23/02/2002

**Para socios y suscriptores**

Artículo ampliado en español / portugués

Artículo completo en inglés

Autoevaluación de la Lectura

Consultas al autor

copias impresas, enviarlo a colegas

La información resaltada consúltela en

<http://www.siicsalud.com/dato/dat027/02220008.htm>

✉ **N. de R.:** A solicitud del lector, SIIC remite la bibliografía citada. Dirigirse a [relacion@siicsalud.com](mailto:relacion@siicsalud.com)

# Concentraciones de homocisteína en la menopausia

Departamento de Ginecología y Obstetricia, Policlinico Le Scotte, Università degli Studi di Siena, Siena, Italia.



Dr. Vincenzo De Leo

Curriculum vitae del autor  
 Autor en [SIIC Data Base](#) / [Medline](#)  
 Tema principal en [SIIC Data Base](#)

Resumen español / portugués / [inglés](#) / idioma del autor  
 Palabras clave en [español](#) / portugués / [inglés](#)  
 Especialidad [principal](#) / Especialidades [relacionadas](#)

En colaboración con los doctores Antonio la Marca, Giuseppe Morgante, Maria Concetta Musacchio, Francesco Setacci y el Profesor Carlo Setacci.

La información [resaltada](#) consúltela en <http://www.siicsalud.com/dato/dat027/02110000.htm>

## Las mujeres posmenopáusicas experimentan incremento de las concentraciones plasmáticas de homocisteína.

La homocisteína (Hcy) es un aminoácido que contiene azufre producido en el cuerpo humano a partir de la metionina de origen dietario. La homocisteína puede transformarse en cisteína o convertirse a metionina mediante reacciones enzimáticas que dependen de la presencia de ácido fólico y de las vitaminas B<sub>6</sub> y B<sub>12</sub>.

Luego de las primeras observaciones de aterosclerosis generalizada en pacientes con homocisteinuria (enfermedad congénita con niveles elevados de Hcy circulante), numerosos estudios epidemiológicos demostraron que incrementos discretos en las concentraciones plasmáticas de Hcy están asociados con aumento exponencial del riesgo cardiovascular.

Del mismo modo que en otros factores de riesgo cardiovascular, existe una diferencia asociada al sexo para la Hcy. Las concentraciones plasmáticas son menores en las mujeres en edad fértil que en hombres y mujeres posmenopáusicas. Esto condujo a la hipótesis de que el mayor riesgo de patología cardiovascular documentada en mujeres posmenopáusicas está relacionado con el incremento de las concentraciones de Hcy.

La concentración plasmática total en ayunas de Hcy varía entre 5 y 15 mol/l. La hiperhomocisteinemia leve, moderada e intensa está asociada con concentraciones plasmáticas totales en los rangos de 16 a 30 mol/l, 31 a 100 mol/l y superiores a 100 mol/l, respectivamente.

### Factores que afectan las concentraciones plasmáticas totales de homocisteína

#### Factores genéticos

La causa genética más común de hiperhomocisteinemia y homocisteinuria es la deficiencia de la cistationina B sintetasa,

una entidad autosómica recesiva con una incidencia de 1/100 000 nacidos vivos. Como se mencionó anteriormente, se manifiesta por la posición anómala del cristalino, retraso mental, deformidades esqueléticas, aterosclerosis y trombosis prematura <sup>[1]</sup>. Los heterocigotes (0.3% de la población general) comúnmente presentan concentraciones plasmáticas totales de Hcy normales pero pueden responder positivamente a la prueba de sobrecarga oral de metionina <sup>[2]</sup>.

Un leve incremento en las concentraciones plasmáticas totales de Hcy también está presente en una entidad caracterizada por la mutación puntiforme del gen de la metilte-trahidrofolato reductasa.

#### Factores fisiológicos

Las concentraciones plasmáticas totales de Hcy aumentan con la edad, siendo 20% inferior en los niños con respecto a los adultos. Algunos autores correlacionaron este hallazgo con la declinación fisiológica de la función renal asociada al envejecimiento <sup>[3]</sup>. Numerosos investigadores también demostraron mayores valores (aproximadamente 20%) de Hcy en hombres que en mujeres. Esta diferencia puede atribuirse a la mayor producción de Hcy por parte de los hombres debido a la metilación del guanidoacetato dependiente de la S-adenosilmetionina para formar creatina y creatinina. La síntesis de creatinina está estrechamente relacionada con la masa muscular, lo cual explica la diferencia entre hombres y mujeres <sup>[3, 4]</sup>. Las concentraciones plasmáticas de Hcy son menores durante el embarazo, con detección de niveles superiores en aquellos complicados por abortos recurrentes o desprendimiento de placenta <sup>[5-7]</sup>.

#### Factores nutricionales y estilo de vida

Las deficiencias absoluta y relativa de vitaminas B<sub>12</sub>, B<sub>6</sub> y folatos están asociadas con el incremento de las concentraciones plasmáticas de Hcy <sup>[8,9]</sup>. Las deficiencias pueden ser determinadas por

- ingesta dietaria inadecuada (especialmente de folatos, que se encuentran en ciertos vegetales verdes y cereales, y que no se almacenan en el organismo)

- escasa absorción intestinal (frecuente en el caso de la vitamina B<sub>12</sub>)
- metabolización deficiente
- utilización endógena defectuosa

El tabaquismo y el consumo excesivo de café también están asociados con el incremento de los niveles plasmáticos de Hcy, mientras que la actividad física los reduce [10-12]. El consumo moderado de alcohol y el alcoholismo crónico están asociados, respectivamente, con reducción y aumento de las concentraciones plasmáticas de Hcy [13], probablemente debido al deterioro funcional de las reacciones que involucran a folatos y vitaminas B<sub>6</sub> y B<sub>12</sub>.

### Homocisteína como factor de riesgo cardiovascular

#### Estudios epidemiológicos

McCully postuló una relación causal entre hiperhomocisteinemia y aterosclerosis [15], según la cual niveles elevados de Hcy son un factor de riesgo de enfermedad cardiovascular. Esta sugerencia fue evaluada por Wilken y colaboradores, quienes encontraron una clara correlación entre la incidencia de eventos cardiovasculares clínicos y las concentraciones plasmáticas de Hcy [16]. Desde entonces, la relación fue investigada en más de 12 000 pacientes en aproximadamente 100 estudios prospectivos y retrospectivos [17].

En 1996, Boushey y colaboradores evaluaron los resultados de 27 estudios observacionales (23 retrospectivos y 4 prospectivos) con un total de 4 000 pacientes [18]. Las concentraciones plasmáticas elevadas de Hcy estuvieron asociadas con mayor riesgo de aterosclerosis en las mismas 3 arterias. El grado de riesgo coincidió con los de los otros factores de riesgo, como hipercolesterolemia y tabaquismo. De hecho, estos autores consideraron que un aumento en las concentraciones plasmáticas de Hcy de 5 mol/l estaba asociado con un 1/3 de riesgo de enfermedad cardiovascular, que es el mismo riesgo asociado con un incremento en las concentraciones plasmáticas de colesterol de 0.5 mol/l. También estimaron que un descenso de 5 mol/l en Hcy de hombres norteamericanos mayores de 45 años estaba asociado con reducción de la mortalidad de 35 000 defunciones por año y en mujeres norteamericanas de la misma edad, con una disminución de 21 000 muertes anuales.

#### Hipótesis patogénicas

Numerosos estudios *in vivo* [19,20] e *in vitro* [21,22] sugieren que la homocisteína ejerce un efecto citotóxico directo sobre las células endoteliales. También se postuló que las lesiones vasculares producidas por Hcy se deben a daño oxidativo. De hecho, la Hcy parece causar disfunción endotelial y en consecuencia menor disponibilidad de óxido nítrico debido a la reducción en su síntesis o la mayor destrucción [20]. Esto podría alterar la vasodilatación mediada por el endotelio, favoreciendo la trombosis.

La toxicidad de la Hcy sobre el endotelio vascular también puede estar mediada por su capacidad para potenciar la oxidación de las lipoproteínas de baja densidad (LDL). Las LDL oxidadas tienen más afinidad por los receptores LDL y activan monocitos con mayor fuerza, transformándolos en células espumosas que se manifiestan como marcas lipídicas [23].

Estudios con células endoteliales cultivadas muestran que las concentraciones elevadas de Hcy activan al factor de coagulación V e inhiben la unión del activador tisular del plasminógeno a la anexina II, una proteína que se une a fosfolípidos mediante un mecanismo mediado por calcio [24]. La hiperhomocisteinemia también reduce la activación de la proteína C, y disminuye la producción de los antiagregantes vasodilatadores óxido nítrico y prostaciclina [25].

#### Homocisteína y menopausia

Boers y colaboradores demostraron que las concentraciones plasmáticas en ayunas de Hcy son significativamente superiores en las mujeres posmenopáusicas y en hombres

que en las mujeres en edad fértil [26]. Además, en la menopausia, la sobrecarga oral de metionina (0.1 g/kg) produce concentraciones de Hcy significativamente superiores con respecto a varones y mujeres en edad fértil. Estos hallazgos fueron confirmados en otros estudios que demostraron diferencias significativas en los niveles basales y posteriores a la prueba de sobrecarga de metionina entre mujeres en la premenopausia y posmenopausia [27,28].

Más recientemente, Hak y colaboradores evaluaron los niveles plasmáticos de Hcy en ayunas en 93 mujeres premenopáusicas y en 93 mujeres posmenopáusicas, con edades comprendidas entre los 45 y 55 años [29], obteniendo niveles medios de 10.7 mol/l en las primeras y 11.5 mol/l en las últimas (diferencia del 7%).

La menopausia es por ende un momento crítico en el metabolismo de la Hcy, indicativo que el mayor riesgo de patología cardiovascular demostrado en mujeres que transitan este período de la vida puede, en cierta medida, deberse al incremento de los niveles plasmáticos de Hcy. Esta hipótesis fue confirmada en un estudio [30] con un grupo importante de mujeres posmenopáusicas. La comparación de 122 pacientes que desarrollaron enfermedad cardiovascular durante el período de observación (3 años) con 244 mujeres sin problemas de salud reveló mayores concentraciones plasmáticas de Hcy en ayunas en las primeras (14.1 vs 12.4 mol/l). El riesgo de desarrollar patología cardiovascular fue superior en aquellas con mayores niveles plasmáticos de Hcy (riesgo relativo [RR] = 2.6; intervalo de confianza del 95% [IC95%] = 1.1-5.7).

### Terapia para mujeres menopáusicas y homocisteína

#### Efectos de la terapia hormonal de reemplazo y del raloxifeno

Numerosos estudios parecen documentar la capacidad de la terapia hormonal de reemplazo para disminuir significativamente las concentraciones plasmáticas de Hcy basales y posteriores a la prueba de sobrecarga de metionina. Van der Mooren y colaboradores demostraron una reducción del 11% en los niveles de Hcy luego de 6 meses de terapia secuencial con estradiol-dihidrogesterona [31]. También encontraron reducciones del 10% en la Hcy en mujeres menopáusicas tratadas con 50 y 80 g diarios de estradiol por vía transdérmica [32].

En contraste manifiesto con estos resultados, un estudio reciente en mujeres posmenopáusicas tratadas durante un año con estrógenos conjugados y medrogestona por vía oral mostraron una reducción del 6.7% en la Hcy en los primeros 6 meses, seguido por el posterior retorno a los niveles iniciales [33], tentativamente atribuido al efecto desfavorable de la medrogestona.

Los efectos positivos de la terapia hormonal en los niveles plasmáticos de Hcy también fueron informados en estudios recientes [34-36]. Los mecanismos postulados para explicar este efecto incluyen

- aumento de la actividad de la metionina sintetasa renal [37]
- cambios en la transaminación de la metionina [27]
- efectos hormonales anabólicos y catabólicos [38]

Finalmente, algunos informes sobre los efectos del tamoxifeno y raloxifeno en los niveles plasmáticos de Hcy merecen atención. Anker y colaboradores encontraron una reducción del 30% en los niveles plasmáticos de Hcy con respecto a los valores basales en mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama, luego de 9 a 12 meses de terapia con tamoxifeno [39]. El raloxifeno parece tener efectos similares [40,41]. Nuestro grupo recientemente analizó los efectos del raloxifeno en los niveles de Hcy en 26 mujeres de edades comprendidas entre los 60 y 70 años [42]. El grupo control consistió de 19 personas que recibieron placebo. Luego de sólo 3 meses de terapia, la Hcy disminuyó notablemente (19.5% ± 3%) y esta reducción aumentó cuando el tratamiento se prolongó a 6 meses. El tamoxifeno y raloxifeno

por lo tanto parecen afectar el metabolismo de la Hcy como agonistas estrogénicos.

### Efectos del ácido fólico y de las vitaminas B<sub>12</sub> y B<sub>6</sub>

Está bien documentado que la administración de folatos y de vitaminas B<sub>12</sub> y B<sub>6</sub> reducen significativamente las concentraciones plasmáticas de Hcy. Los folatos solos reducen los niveles de Hcy en ayunas y luego de la prueba de sobrecarga oral de metionina [43,44]. El primer estudio que demostró el efecto de los folatos evidenció una reducción importante de las concentraciones plasmáticas de Hcy luego de la administración de dosis elevadas de ácido fólico (5 mg diarios) a sujetos sin la deficiencia [45]. Estudios posteriores confirmaron estos resultados, mostrando que dosis diarias de 0.5 a 10 mg/d de ácido fólico, solo o combinado con otras vitaminas, redujeron los niveles de Hcy en ayunas y luego de la prueba de sobrecarga con metionina entre el 25% y 35%.

Las bajas dosis (0.5 mg) de folato por ende parecen ser eficaces. En otro estudio, 144 mujeres jóvenes saludables fueron divididas en 3 grupos que recibieron 0.5 mg diarios de folatos, 0.5 mg de folatos día por medio, y placebo, respectivamente [46]. En los primeros 2 grupos, las concentraciones plasmáticas totales de Hcy fueron significativamente menores (21.8% y 11.4%) luego de 4 semanas de terapia, mientras que en el grupo placebo la reducción alcanzó sólo el 0.8%. Resultados similares fueron obtenidos por nuestro grupo cuando evaluamos los niveles plasmáticos de Hcy en 18 mujeres posmenopáusicas luego de la administración de 0.5 mg diarios de folato durante 4 semanas [48]. Otro grupo de 18 mujeres recibió placebo. Un descenso del 27.8% en la Hcy se observó en el primer grupo con respecto al segundo.

### Conclusiones

La bibliografía parece ser unánime en afirmar que la Hcy es un factor de riesgo importante de enfermedad cardiovascular y es por ende aconsejable mantener las concentraciones plasmáticas bajo control. La menopausia está asociada con un incremento de los factores de riesgo cardiovasculares, con inclusión de la Hcy. La terapia hormonal de reemplazo, el raloxifeno y bajas dosis de ácido fólico reducen las concentraciones plasmáticas del aminoácido. La disminución se produce luego de pocos meses de terapia y es sostenida, confirmando los efectos cardioprotectores atribuidos a estas drogas.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2002

► Recepción: 22/10/2001 ► Aceptación: 02/01/2002

#### Para socios y suscriptores

Artículo ampliado en español / portugués

Artículo completo en inglés

Autoevaluación de la Lectura

Consultas al autor

copias impresas, enviarlo a colegas

La información resaltada consúltela en

<http://www.siicsalud.com/dato/dato027102110000.htm>

### ■ Bibliografía

- Mudd SH, Skovby F, Levy HL, et al. The natural history of homocystinuria due to cystathionine beta-synthase deficiency. *Am J Hum Genet* 1985;37:1-31.
- Sardharwalla IB, Fowler B, Robins AJ, Komrower GM. Detection of heterozygotes for homocystinuria. Study of sulphur-containing amino acids in plasma and urine after L-methionine loading. *Arch Dis Child* 1974;49:553-9.
- Brattstrom L, Lindgren A, Israelsson B, et al. Homocysteine and cysteine: determinants of plasma levels in middle-aged and elderly subjects. *J Intern Med* 1994; 236:631-41.
- Mudd SH, Levy HL, et al. Disorders of transsulfuration. In: Scriver CR,

Beaudet AL, Sly VS, Valle D. eds. *The metabolic and molecular bases of inherited disease*, 1st edn, Vol 1. New York: McGraw-Hill, 1995:1279-327.

- Andersson A, Hultberg B, Brattstrom L, et al. Decreased serum homocysteine in pregnancy. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1992; 30:377-9.
- Stegers-Theunissen RPM, Boers GHJ, Blom H, et al. Hyperhomocysteinemia and recurrent spontaneous abortion or abruptio placentae. *Lancet* 1992; 339:1122-3.
- Wouters MGAJ, Boers GHJ, Blom H, et al. Hyperhomocysteinemia: a risk factor in women with unexplained recurrent early pregnancy loss. *Fertil Steril* 1993; 60: 820-5.
- Selhub J, Jacques PF, Wilson PW, et al. Vitamin status and intake as primary determinants of homocysteinemia in an elderly population. *JAMA* 1993; 270:2693-98.
- Kang SS, Wong PWK, Norusis M. Homocysteinemia due to folate deficiency. *Metabolism* 1987; 36:458-62.
- Nygaard O, Nordrhaug JE, Refsum H, et al. Plasma homocysteine levels and mortality in patients with coronary artery disease. *Engl J Med* 1997; 337:230-6.
- Nygaard O, Refsum H, Ueland PM, et al. Coffee consumption and total plasma homocysteine: the Hordaland homocysteine study. *Am J Clin Nutr* 1997; 65:136-43.
- Nygaard O, Refsum H, Ueland PM, et al. Major lifestyle determinants of plasma total homocysteine distribution: the Hordaland Homocysteine study. *Am J Clin Nutr* 1998; 67:263-70.
- Cravo ML, Gloria LM, Selhub J, et al. Hyperhomocysteinemia in chronic alcoholism: correlation with folate, vitamin B12 and vitamin B6 status. *Am J Clin Nutr* 1996; 63:220-4.
- Gloria L, Cravo M, Camillo ME, et al. Nutritional deficiencies in chronic alcoholics: relation to dietary intake and alcohol consumption. *Am J Gastroenterol* 1997; 92:485-9.
- McCully KS. Vascular pathology of homocysteinemia: implications for the pathogenesis of arteriosclerosis. *Am J Pathol* 1969; 56:111-28.
- Wilcken DEL, Wilcken B. The pathogenesis of coronary artery disease: a possible role for methionine metabolism. *J Clin Invest* 1976; 57:1079-82.
- Hankey JH, Eikelboom JW. Homocysteine and vascular disease. *The Lancet* 1999; 354:407-13.
- Boushey CJ, Beresford SAA, Omenn GS. A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. *JAMA* 1995; 274:1049-1057.
- Rubbanyi GM. The role of the endothelium in cardiovascular homeostasis and diseases. *J Cardiovasc Pharmacol* 1993; 22:S1-S14.
- Tawakol A, Omland T, Gerhard M, Wu JT, Creager MA. Hyperhomocysteinemia is associated with impaired endothelium-dependent vasodilation in humans. *Circulation* 1997; 95:119-21.
- Wall RT, Harlan JM, Harker LA, Striker GE. Homocysteine-induced endothelial cell injury in vitro: a model for the study of vascular injury. *Thromb Res* 1980; 18:113-21.
- Jones BJ, Rose FA, Tudball N. Lipid peroxidation and homocysteine induced toxicity. *Atherosclerosis* 1994; 105:165-170.
- Malinow MR, Kang SS, Taylor LM, et al. Prevalence of hyperhomocysteinemia in patients with peripheral arterial occlusive disease. *Circulation* 1989; 79:1180-87.
- Hajjar KA, Mauri L, Jacovina AT, et al. Tissue plasminogen activator binding to the annexin II tail domain-direct modulation by homocysteine. *J Biol Chem* 1998; 273:9987-93.
- Stamler JS, Osborne JA, Jaraki O, et al. Adverse vascular effects of homocysteine are modulated by endothelium-derived relaxing factor and related oxides of nitrogen. *J Clin Invest* 1993; 91:308-18.
- Boers GH, Smals AG, Trijbels FJ. Unique efficiency of methionine metabolism in premenopausal women may protect against vascular disease in the reproductive years. *J Clin Invest* 1983; 72:1971-6.
- Blom HJ, Boers GHJ, Elzen JPAM, et al. Difference between premenopausal women and young men in the transamination pathway of methionine catabolism and the protection against vascular disease. *Eur J Clin Invest* 1988; 18:633-8.
- Wouters MGAJ, Moorrees MTHEC, Van der Mooren MJ, et al. Plasma homocysteine and menopausal status. *Eur J Clin Invest* 1995; 25:801-5.
- Hak AE, Polderman KH, Westendorp IC, et al. Increased plasma homocysteine after menopause. *Atherosclerosis* 2000; 149(1):163-8.
- Ridker PM, Manson JE, Buring JE, et al. Homocysteine and risk of cardiovascular disease among postmenopausal women. *JAMA* 1999; 281(19):1817-21.
- Van der Mooren MJ, Wouter MG, Blom HJ, et al. Hormone replacement therapy may reduce high serum homocysteine in postmenopausal women. *Eur J Clin Invest* 1994; 24:733-36.

✖ **N. de R.:** A solicitud del lector, SIIC remite la bibliografía citada que por falta de espacio no se pudo publicar. Dirigirse a [relacion@siicsalud.com](mailto:relacion@siicsalud.com)

# Enfermedad de Castleman intracraneal

Patología Quirúrgica y Neuropatología, Departamento de Patología, Duke University Medical Center, Durham, EE.UU.



Dr. Thomas Cummings

Curriculum vitae del autor

Autor en SIIC *Data Base* / Medline

Tema principal en SIIC *Data Base*

Resumen [español](#) / portugués / [inglés](#) / idioma del autor

Palabras clave en [español](#) / portugués / [inglés](#)

Especialidad [principal](#) / Especialidades [relacionadas](#)

En colaboración con el doctor Jerald Z. Gong.

La información [resaltada](#) consúltela en <http://www.siicsalud.com/dato/dat027/02128001.htm>

*A pesar de su baja prevalencia, la enfermedad de Castleman intracraneal constituye un diagnóstico diferencial de las lesiones de origen meníngeo.*

En 1954 Castleman describió una proliferación linfoide inusual en el mediastino que denominó «hiperplasia angiofolicular o gigante del ganglio linfático». <sup>1,2</sup> Posteriormente, la enfermedad fue descrita en otros sitios como entidad localizada o sistémica. Existen 3 variables histológicas principales: el tipo hialinovascular o angiofolicular (el más común), el tipo de células plasmáticas (menos frecuente) y el tipo de variante mixta. <sup>3</sup> Clínicamente, la enfermedad de Castleman (EC) puede dividirse en una forma solitaria o unicéntrica y otra multicéntrica. La mayoría de los casos de la forma solitaria corresponde histológicamente del tipo hialinovascular y se presenta en pacientes asintomáticos, mientras que el tipo de células plasmáticas de la forma solitaria puede estar asociado con pacientes que presentan fiebre, anemia, velocidad de eritrosedimentación elevada, hipergammaglobulinemia e hipoalbuminemia. <sup>3</sup> La forma multicéntrica es comúnmente del tipo de células plasmáticas, y los pacientes generalmente presentan linfadenopatía generalizada. La historia natural de la forma multicéntrica es comúnmente escasa, con posibles complicaciones renales o pulmonares. Algunos pacientes con EC sistémica parecen estar en riesgo de desarrollar plasmocitoma y linfoma de células grandes B, con evidencia frecuente de reordenamiento clonal de los genes correspondientes a los receptores de inmunoglobulina y células T. <sup>4,5</sup> La incidencia de EC está aumentada en los inmunodeficientes y en pacientes con fenómenos autoinmunes asociados como el síndrome POEMS (polineuropatía, organomegalia, endocrinopatía, mieloma y cambios en la piel), arteritis temporal y citopenias autoinmunes. Son 10 los casos descritos de EC en el sistema nervioso central y sintetizados en la tabla 1 (pág. 18). <sup>6-13</sup> La etiología o patogenia de la EC intracraneal es desconocida.

Debido a que los ganglios linfáticos no son un componente normal de la cavidad intracraneal, se sugirió un proceso hamartomatoso. <sup>7,10</sup> Recientemente, <sup>13</sup> informamos el caso de una mujer de 42 años con antecedentes de hipertensión y asma, quien acudió a su médico de atención primaria por cefalea y sinusitis. Las imágenes de la resonancia magnética (RM) de cerebro mostraron una masa de 3.0 cm de base dural frontal derecha homogéneamente realzada, considerada como meningioma. La paciente fue seguida con estudios de RM seriados durante 3 años, durante el cual se notó un leve incremento del tamaño de la masa. La remoción quirúrgica se recomendó ante el aumento de la lesión, y la enferma fue sometida a craneotomía frontotemporal derecha. Intraoperatoriamente, el ala mayor del hue-

so esfenoidal se notó hipervasculoso, y la duramadre se encontró adherida a la corteza subyacente. La masa fue resecada por completo por encima del giro temporal superior izquierdo, y la paciente recibió el alta sin deficiencias neurológicas.

Los cortes teñidos con hematoxilina y eosilina de la masa con base dural mostraron numerosos folículos linfoides bien formados, con centros germinales reactivos grandes provistos de cuerpos de histiocitos teñidos y algunos folículos con centros germinales pequeños o reducidos. Las regiones interfoliculares constaron de una población densa y difusa de células plasmáticas con varios grados de maduración y necrosis celular importante. Las tinciones especiales con inclusión de Brown-Brenn para bacterias, Dieterle para espiroquetas, PAS-hongo y Grocott con metamina de plata para hongos no demostraron organismos, y no se identificaron granulomas. Los cultivos microbiológicos no mostraron crecimiento. Inmunofenotípicamente, células B (L26+) y T (CD3+) estuvieron presentes, con predominio de la población de células B en los folículos. Los inmunomarcadores de las cadenas livianas kappa y lambda revelaron una población policlonal de células plasmáticas; sin embargo, los estudios con citometría de flujo demostraron un fenotipo de cadena liviana kappa monoclonal menor. Los estudios de reordenamiento de genes fueron realizados mediante el análisis Southern blot y confirmaron la presencia de reordenamiento de la cadena pesada de inmunoglobulina J<sub>H</sub>. El análisis con PCR para EBV y HHV-8 fue negativo.

Para descartar EC multicéntrica se efectuaron cuidadosos estudios posquirúrgicos de estadificación. La biopsia y aspirado de médula ósea de cresta ilíaca fueron normales. Las proteínas plasmáticas y la inmunoelectroforesis, marcadores de enfermedad vascular del colágeno, virus de inmunodeficiencia humana (HIV), inmunoglobulinas cuantitativas y una prueba de Coombs se encontraron dentro del rango normal. La RM cerebral no reveló evidencia de enfermedad, y la tomografía por emisión de positrones (PET) no mostró áreas anormales de actividad metabólica. Según nuestra información, la paciente permanece sin evidencia de recurrencia intracraneal o compromiso sistémico de EC.

De los 10 casos de EC que comprometen al SNC, 8 tenían compromiso intracraneal, <sup>6-10,13</sup> uno consistía en una masa epidural medular <sup>11</sup> y el restante presentó neuroimágenes negativas pero el compromiso de SNC se confirmó mediante examen citológico del líquido cefalorraquídeo. <sup>12</sup> Tres casos fueron descritos como la variante de células plasmáticas, uno de los cuales fue multicéntrico <sup>12</sup> y 2 fueron aislados en leptomeninges. <sup>10,13</sup> Un enfermo experimentó compromiso del espacio epidural cervicotorácico sin componente monoclonal. <sup>11</sup> Cinco casos fueron descritos como EC hialinovascular confinada a leptomeninges <sup>7,10</sup> y uno diagnosticado como intermedio <sup>8</sup> presentó un seguimiento de 10 años libre de enfermedad. En 4 casos se confirmó mediante citometría de flujo la presencia de una población de cadena liviana kappa monoclonal <sup>6,9,10,13</sup> y en un paciente se descri-

**Tabla 1.** Informes de enfermedad de Castleman con compromiso del sistema nervioso central.

Referencia	Edad, años	Sexo	Sitio	Localizado en SNC	Tipo de EC	Clonalidad	HHV-8	EBV	Seguimiento
Gulati	47	F	P	Si	HV	Mono, k	Neg	Neg	3 m
Hashimoto	62	F	Tentorio	Si	HV	Si	N/D	N/D	5 m
Lacombe	30	F	Tentorio	Si	Inter	N/D	N/D	N/D	10 a
Giannaris	63	F	P	Si	HV	Mono, k	N/D	N/D	3 a
Severson	25	M	Parietal	Si	HV	Poli	N/D	N/D	N/D
Severson	82	F	Parietal	Si	HV	Poli	N/D	N/D	N/D
Severson	63	F	Occipital	Si	PC	Mono, k	N/D	N/D	N/D
Alper	10	M	C6-T2	Si	N/D	Poli	N/D	N/D	8 m
Stanley	64	M	LCR	No	PC	Poli	N/D	N/D	2 a
Cummings	42	F	Frontal	Si	PC	Mono, k	Neg	Neg	6 a

**a**=años, **m**=meses, **F**=femenino, **M**=masculino, **Inter**=intermedio, **Mono**=monoclonal, **Poli**=policlonal, **k**=restricción de la cadena liviana kappa, **Neg**=negativo, **N/D**= no disponible, **CD**=enfermedad de Castleman, **HV**=tipo hialino vascular, **PC**=plasma celular, **C**=cervical, **T**=torácico, **SNC**=sistema nervioso central, **LCR**=líquido cefalorraquídeo.

bió el uso de PCR para evaluar la presencia de EBV y HHV-8.<sup>13</sup>

En todos los casos intracraneales, la RM reveló masas de base dural cuyos reales con contraste fueron similares a los del meningioma. Sin embargo, al momento de la consulta intraoperatoria en nuestro caso, el neurocirujano estuvo seguro de que la lesión fue distintivamente diferente de las típicas características anatómicas y morfológicas de los meningiomas, y de hecho la consideró una lesión inflamatoria. El diagnóstico histopatológico diferencial de la EC intracraneal incluye granuloma de células plasmáticas, sarcoidosis, masas meníngicas inflamatorias de origen inexplicable,<sup>14</sup> agentes infecciosos con inclusión de sífilis y plasmocitoma. Al considerar el diagnóstico diferencial, la lesión de Castleman clásica típicamente se desarrolla independientemente de otras masas o neoplasmas. Por ejemplo, los infiltrados inflamatorios crónicos pueden identificarse en los meningiomas convencionales, especialmente en las variantes linfoplasmácica y cordoide.<sup>15</sup> La variante linfoplasmácica del meningioma presenta lóbulos de células meningoteliales acompañadas por una importante respuesta inflamatoria crónica compuesta de linfocitos, células plasmáticas y centros germinales. La naturaleza policlonal de las células inflamatorias indica que son reactivas más que neoplásicas. La variante cordoide del meningioma está asociada con infiltrados linfoplasmacelulares policlonales peritumorales con folículos y centros germinales. Por razones desconocidas, los pacientes más jóvenes con la variante cordoide de meningioma mostraron en el preoperatorio varias manifestaciones sistémicas de EC que incluyen anemia microcítica hipocrómica resistente al hierro y disgamma globulinemia.<sup>15</sup>

La EC del tipo de células plasmáticas se caracteriza histo-

lógicamente por múltiples ganglios linfáticos discretos con una arquitectura nodal reconocible, hiperplasia en el centro germinal y plasmacitosis marcada, definida por láminas de células plasmáticas en el tejido interfolicular. Aunque algunos casos con tipo hialin vascular pueden presentar numerosas células plasmáticas, éstas se encuentran mezcladas entre una población de células mononucleares que no forman láminas sólidas.<sup>3</sup> Hay 2 patrones descriptos en la EC del tipo de células plasmáticas que parecen representar distintas fases en la evolución del trastorno: un patrón temprano «proliferativo», con proliferación marcada de vénulas e inmunoblastos plasmacitoides que conducen a la distorsión de la arquitectura, y un patrón posterior «acumulativo», con centros germinales distintivos separados por láminas de células plasmáticas sin exceso de vasos sanguíneos o de inmunoblastos.<sup>16</sup> La evidencia sugiere que la EC podría ser un trastorno de autoanticuerpos productor de células B CD5-positivas.<sup>17</sup> La hipótesis es que estas células, bajo el efecto de la interleukina-6 producida por las células del centro germinal, son sometidas a proliferación y diferenciación no regulada a células plasmáticas.

El herpesvirus humano-8, también conocido como herpesvirus asociado al sarcoma de Kaposi, es miembro de la familia g-herpesvirus que codifica oncoproteínas o proteínas de señalización celular. Este virus es el agente causal del sarcoma de Kaposi asociado y no asociado al HIV, que también está presente en una proporción importante de EC multicéntrica extracraneal, particularmente en los casos asociados a la infección por HIV.<sup>18</sup> Adicionalmente, el HHV-8 ha sido involucrado en la patogenia del linfoma de efusión primario, mieloma múltiple, macroglobulinemia de Waldenström, sarcoidosis y pénfigo. Existen sugerencias de que la patogenia de las gammopatías monoclonales pueden estar

relacionada a la infección por HHV-8 de las células dendríticas del estroma de la médula ósea.<sup>19</sup> El informe reciente de la presencia de partículas virales sugestivas de un retrovirus del tipo D en un caso de EC hialin vascular aislado en leptomeninges sugiere que una infección viral, con excepción del HHV-8, puede estimular la reacción linfoproliferativa extraneal.

El tratamiento óptimo de la EC intracranial es difícil de determinar debido a la escasa cantidad de casos descriptos. Estudios recientes revisaron el tratamiento de la EC unicéntrica y multicéntrica.<sup>20,21</sup> Ninguna experiencia incluyó casos de EC con compromiso intracranial o confinados a la zona; sin embargo, es evidente que las opciones terapéuticas de la EC para otras localizaciones del organismo parecen seguir ciertas pautas generales. La resección quirúrgica es la terapia de mayor aceptación para la EC unicéntrica, y la radioterapia en dosis de 3 000-4 500 cGy puede utilizarse en pacientes que no fueron sometidos a excisión quirúrgica completa o en quienes la cirugía no es una opción.<sup>20</sup> La forma multicéntrica de la EC es una entidad clínica más agresiva y los enfermos parecen beneficiarse más con la terapia multimodalidad que incluye la combinación de quimioterapia y esteroides; en estos casos, el papel de la radioterapia es menos claro.<sup>20,21</sup> Aunque en su mayoría los casos de EC intracranial registrados fueron sometidos solamente a remoción quirúrgica completa de la lesión, 2 pacientes recibieron radioterapia posquirúrgica debido a la extirpación quirúrgica subtotal.<sup>6,9</sup> No hay informes de recurrencias o complicaciones de la radioterapia en estos casos. Por lo tanto, parece que la EC intracranial puede tratarse eficazmente mediante remoción quirúrgica completa, o con radioterapia adjunta posquirúrgica si la lesión no fue completamente extirpada o recurre.<sup>9</sup> La EC intracranial multicéntrica puede requerir la cuidadosa consideración de las opciones de terapia multimodal, que comprenden cirugía, quimioterapia combinada y posiblemente radioterapia.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2002

► Recepción: 11/12/2001 ► Aceptación: 29/02/2002

#### Para socios y suscriptores

Artículo ampliado en español / portugués

Artículo completo en inglés

Autoevaluación de la Lectura

Consultas al autor

copias impresas, enviarlo a colegas

La información resaltada consúltela en

<http://www.siiisalud.com/dato/dat027/02128001.htm>

#### ■ Bibliografía

1. Castleman B, Iverson L, Menendez VP. Localized mediastinal lymph node hyperplasia resembling thymoma. *Cancer* 1956;9:822-830.
2. Castleman B. Case records of the Massachusetts General Hospital: Case 40011. Hyperplasia of the mediastinal lymph nodes. *N Engl J Med* 1954;250:26-30.
3. Keller AR, Hochholzer L, Castleman B. Hyaline-vascular and plasma-cell types of giant lymph node hyperplasia of the mediastinum and other locations. *Cancer* 1972;29:670-683.
4. Hanson CA, Frizzera G, Patton DF, Peterson BA, McClain KL, Gajl-Peczalska KJ, Kersey JH. Clonal rearrangement for immunoglobulin and T-cell receptor genes in systemic Castleman's disease. Association with Epstein-Barr virus. *Am J Pathol* 1988;131:84-91.
5. Peterson BA, Frizzera G. Multicentric Castleman's disease. *Semin Oncol* 1993;20:636-647.
6. Gulati P, Sun NC, Herman BK, Said JW, Cornford ME. Isolated leptomeningeal Castleman's disease with viral particles in the follicular dendritic cells. *Arch Pathol Lab Med* 1998;122:1026-1029.
7. Hashimoto H, Iida JI, Hironaka Y, Sakaki T. Intracranial Castleman's of solitary form. *J Neurosurg* 1999;90:563-566.
8. Lacombe MJ, Poirier J, Caron JP. Intracranial lesion resembling giant lymph node hyperplasia. *Am J Clin Pathol* 1983;80:721-723.

9. Gianaris PG, Leestma JE, Cerullo LJ, Butler A. Castleman's disease manifesting in the central nervous system: case report with immunological studies. *Neurosurgery* 1989;24:608-613.
10. Severson GS, Harrington DS, Weisenburger DD, McComb RD, Casey JH, Gelber BR, Varet B, Abelanet R, Rappaport HH. Castleman's disease of the leptomeninges. Report of three cases. *J Neurosurg* 1988;69:283-286.
11. Alper G, Crumrine PK, Hamilton RL, Albright AL, Wald ER. Unusual case of inflammatory spinal mass (Castleman syndrome). *Pediatr Neurol* 1996;15:60-62.
12. Stanley MW, Frizzera G, Dehner LP. Castleman's disease, plasma cell type. Diagnosis of central nervous system involvement by cerebrospinal fluid cytology. *Acta Cytol* 1986;30:481-486.
13. Cummings TJ, Gong JZ, Friedman AH, McLendon RE. Castleman's disease confined to the leptomeninges. *Ann Clin Lab Sci* 2000;30:278-282.
14. Mirra SS, Tindall SC, Check JJ, Brynes RK, Moore WW. Inflammatory meningeal masses of unexplained origin. An ultrastructural and immunological study. *J Neuropathol Exp Neurol* 1983;42:453-468.
15. Kepes JJ, Chen WYK, Connors MH, Vogel FS. "Chordoid" meningeal tumors in young individuals with peritumoral lymphoplasmacellular infiltrates causing systemic manifestations of the Castleman syndrome. A report of seven cases. *Cancer* 1988;62:391-406.
16. Frizzera G. Castleman's disease and related disorders. *Semin Diag Pathol* 1988;5:346-364.
17. Frizzera G and Seo IS: Histopathology of non-malignant lymphadenopathies. In: *Benign and Malignant Lymphadenopathies. Clinical and Laboratory Diagnosis*, Harwood Academic Publishers, USA, 1993; pp 131-158.
18. Cesarman E, Knowles DM. The role of Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus (KSHV/HHV-8) in lymphoproliferative diseases. *Semin Cancer Biol* 1999;9:165-174.
19. Mikala G, Xie J, Berencsi G, Kiss C, Marton I, Domjan G, Valyi-Nagy I. Human herpesvirus 8 in hematologic diseases. *Pathol Oncol Res* 1999;5:73-79.
20. Chronowski GM, Ha CS, Wilder RB, Cabanillas F, Manning J, Cox JD. Treatment of unicentric and multicentric Castleman disease and the role of radiotherapy. *Cancer* 2001;92:67-676.
21. Browne WB, Lewis JL, Filippa DA, Niesvizky R, Brooks AD, Burt ME, Brennan MF. The management of unicentric and multicentric Castleman's disease. A report of 16 cases and a review of the literature. *Cancer* 1999;85:706-717.

# Criopreservación de oocitos humanos no fertilizados

Departamento de Obstetricia y Ginecología, University of Wales College of Medicine, Heath Park, Cardiff, Reino Unido



Curriculum vitae del autor  
 Autor en SIIC *Data Base* / *Medline*  
 Tema principal en SIIC *Data Base*

Resumen español / portugués / inglés / idioma del autor  
 Palabras clave en español / portugués / inglés  
 Especialidad principal / Especialidades relacionadas

Dra. Sharon J. Paynter

La información resaltada consúltela en <http://www.siicsalud.com/dato/dato027/02110004.htm>

*La criopreservación de oocitos maduros es actualmente la mejor opción para preservar la fertilidad en mujeres con riesgo de perder la función ovárica*

La criopreservación facilita el almacenamiento por períodos prolongados de oocitos de mujeres con riesgo de perder la función ovárica, particularmente pacientes con cáncer en quienes los regímenes terapéuticos provocarán pérdida de la fertilidad. Además, la técnica otorga mayor flexibilidad a los servicios de fertilización para otro tipo de pacientes. Al lograr la conservación antes de la fertilización de una proporción de oocitos recolectados después de la superovulación se disipan muchas de las preocupaciones éticas asociadas con la preservación de embriones.

La recuperación de oocitos almacenados a muy bajas temperaturas ha resultado una técnica mucho más difícil que la preservación similar de espermatozoides y embriones. Para ser fertilizado y desarrollarse, el oocito debe conservar la integridad de varias características estructurales únicas, muchas de las cuales son afectadas por las bajas temperaturas. Entre ellas se incluyen la zona pelúcida, los gránulos corticales, el huso microtubular y los cromosomas condensados. El oocito maduro es también una de las células de mamífero de mayor tamaño (aproximadamente 130 µm de diámetro). Debido a esto, tiene baja relación entre superficie y volumen, así como escasa permeabilidad al agua; ambos factores no favorecen la criopreservación.

A pesar de los problemas asociados con esta técnica, los oocitos de diversas especies han sido criopreservados con éxito, informándose nacimientos vivos de ratones, conejos, vacas, seres humanos y, recientemente, caballos. El primer informe del nacimiento de un niño vivo a partir de oocitos criopreservados fue publicado en 1986.<sup>1</sup> En este notable estudio, 38 de 50 oocitos sobrevivieron al congelamiento y descongelamiento. Al menos 75% de ellos fueron fertilizados, después de la exposición a los espermatozoides, y 60% se dividieron hasta la fase de seis-ocho células. Dos de las siete pacientes a quienes fueron transferidos los embriones quedaron embarazadas, culminando con un parto único y uno gemelar. Se realizaron diversos estudios utilizando técnicas similares y posteriormente otros métodos, pero los resultados fueron malos y sólo se informó otro nacimiento<sup>2</sup> en la década siguiente.

Durante estos años, estudios en modelos humanos y más frecuentemente en animales revelaron que la exposición a bajas temperaturas o a las sustancias químicas utilizadas durante el congelamiento podría destruir elementos del citoesqueleto, con riesgo de causar pérdida o reordenamiento de los cromosomas. La criopreservación también causaría cambios en la zona pelúcida que rodea a los oocitos. El endurecimiento de esta estructura bloquea la fertilización. Con

el desarrollo de la técnica de inyección intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI), este problema en particular puede ser evitado fácilmente.

Después del uso generalizado de una técnica para la criopreservación de embriones humanos se utilizó un método similar para la preservación de oocitos. Los estudios iniciales demostraron índices razonables de supervivencia (64%) y cariotipos normales, aunque en un número muy escaso de embriones.<sup>3</sup> En 1997 se presentó el primer informe del nacimiento de un niño vivo después del uso combinado de técnicas de criopreservación de oocitos e ICSI.<sup>4</sup> El protocolo de congelación fue similar al utilizado para el primer nacimiento de un niño vivo, con baja velocidad de enfriamiento, pero los crioprotectores utilizados fueron una combinación de propano-1,2-diol y sacarosa en vez de dimetilsulfóxido, empleado en el estudio anterior. Hasta ahora se han informado más de 20 nacimientos mediante esta técnica o introduciendo algunas modificaciones menores. El estudio más extenso publicado hasta la fecha incluyó 1 769 oocitos, de los cuales 1 502 fueron descongelados. El 50% sobrevivió y el 58% de éstos fueron expuestos a la fertilización. En 91% se produjo la división. Dieciséis embarazos culminaron con 11 nacimientos (siete únicos y dos pares de gemelares). Las modificaciones aplicadas al método de criopreservación se centraron en la adición de un crioprotector antes del congelamiento. El aumento de la temperatura de 20 a 37 °C, reduciendo simultáneamente el tiempo de exposición al crioprotector, permitió el nacimiento de niños vivos. También resultó beneficiosa la optimización del tiempo de exposición al crioprotector a temperatura ambiente, permitiendo el ingreso a la célula de una cantidad suficiente y reduciendo la duración de la exposición a temperaturas subóptimas. Tal vez uno de los hechos más significativos fue que la duplicación de la concentración de sacarosa a 0,2 mol/l produjo una supervivencia de 60%, mientras que la triplicación se acompañó de un aumento de 80%.<sup>6</sup> La sacarosa facilitaría la deshidratación de los oocitos antes del congelamiento, disminuyendo así el riesgo de daño por la formación intracelular de hielo, lo que explicaría el aumento de la supervivencia.

Recientemente se aplicó con éxito a la preservación de oocitos humanos una técnica que intenta evitar por completo la formación de hielo mediante el empleo de rápidas velocidades de enfriamiento junto con elevadas concentraciones de crioprotector (aproximadamente 6 mol/l en lugar de 1.5 mol/l, utilizado en los regímenes de enfriamiento lento). Se publicaron dos informes de nacimientos de niños vivos después de la vitrificación de oocitos humanos maduros en presencia del crioprotector etilenglicol.<sup>7,8</sup>

Todo el trabajo mencionado hasta aquí se refería a la criopreservación de oocitos maduros. En el estado inmaduro, el oocito carece del huso microtubular y los cromosomas se encuentran en un estado fluido, por lo que estas células serían candidatas ideales para la preservación a bajas temperatura. Los oocitos inmaduros completamente desarrolla-

dos pueden ser obtenidos en forma similar a la utilizada para los oocitos maduros, con la ventaja de requerir menos estimulación hormonal. Los oocitos inmaduros también pueden ser obtenidos de un corte de tejido ovárico. En el último caso, la mejor opción sería almacenar piezas de tejido que contuvieran numerosos oocitos en estadios iniciales. Cuanto menor sea la célula mayores serán sus posibilidades de supervivencia después del congelamiento. La principal desventaja de almacenar oocitos inmaduros es que deben ser madurados antes de ser expuestos a la fertilización. La maduración *in vitro* de oocitos humanos completamente desarrollados es una técnica que aún se está investigando, aunque se informaron nacimientos de niños vivos a partir de oocitos frescos y congelados.<sup>9</sup> En general, el desarrollo de embriones obtenidos de oocitos completamente desarrollados criopreservados está alterado, lo que podría indicar una falla para alcanzar la maduración citoplasmática completa. El acúmulo celular que rodea al oocito antes de la fertilización asegura su nutrición a través de las uniones de brecha o máculas comunicantes durante la fase de crecimiento y es probable que también sea necesario para las etapas finales de su maduración. Las células del acúmulo a menudo se pierden durante el congelamiento, por lo que se requiere un protocolo de criopreservación que permita la supervivencia de estos dos tipos celulares diferentes y la preservación de las vías de comunicación entre ambos. La maduración *in vitro* de oocitos en estadios más tempranos, contenidos en los folículos primordiales, sólo fue lograda en ratones, con el nacimiento de un solo animal vivo. El injerto de tejido ovárico congelado en ovejas culminó con el nacimiento de un cordero y técnicas similares aplicadas en seres humanos demostraron la capacidad del folículo para aumentar de tamaño después del injerto. No obstante, aún es necesario resolver diversos interrogantes, uno de los cuales es la optimización del procedimiento de congelación-descongelación, antes del uso clínico de esta técnica.

Actualmente, la opción con más probabilidades de culminar en embarazo en pacientes adultas con cáncer y alteración de la fertilidad, imposibilitadas de preservar embriones, es el congelamiento de oocitos maduros. El nacimiento reciente de niños vivos a partir de oocitos congelados es muy alentador, pero los resultados aún son variables y la proporción de recién nacidos vivos a partir de oocitos descongelados varía entre 1 y 10%. Aunque los índices de fertilización, división e implantación se aproximan a los observados con oocitos frescos en algunos estudios, la supervivencia de estas células está alterada. Uno de los principales factores determinantes es la calidad del oocito antes del congelamiento. Los estudios con los mejores índices de supervivencia han sido aquellos en los que se congelaron los oocitos de mejor calidad. Indudablemente, los malos resultados se deben, por lo menos en parte, al empleo de oocitos de calidad subóptima, ya sea porque los mejores habían sido seleccionados para la transferencia de embriones en fresco o porque los oocitos habían sido cultivados antes del congelamiento.

Un inconveniente importante del uso de oocitos criopreservados ha sido la aplicación simultánea de ICSI para lograr la fertilización. Una vez fertilizado, el embrión aún debe dividirse y conservar un complemento normal de cromosomas. A pesar de los informes de ruptura del huso después de la criopreservación o de la exposición a los crioprotectores y a las bajas temperaturas, la dispersión de los cromosomas es menos frecuente. No obstante, pocos estudios investigaron las anomalías cromosómicas en los embriones. Un embarazo, resultante de espermatozoides testiculares criopreservados y un oocito congelado, culminó en aborto y un cariotipo XXY, probablemente como consecuencia de la fertilización de un huevo digínico, es decir, uno en el cual se retienen el segundo cuerpo polar, sus cromosomas o ambos.<sup>10</sup> Los oocitos fueron cultivados durante 12 horas antes de la criopreservación, lo que podría haber contribuido a la anomalía. Un hecho alentador es que, hasta ahora, no se informaron anomalías en los niños nacidos a partir de oocitos criopreservados.

El éxito, en términos de nacimiento de niños vivos a partir de oocitos congelados, por el momento ha sido alcanzado utilizando diversas técnicas de criopreservación. A pesar de los resultados promisorios de los estudios de vitrificación y el atractivo evidente de estas técnicas por el tiempo que permitirían la conservación de estas células, su aplicación clínica debe ser cautelosa. Los protocolos incluyen tiempos de exposición muy breves a concentraciones extremadamente elevadas de crioprotectores; incluso un ligero desvío de la técnica podría tener consecuencias desastrosas.

Cualquiera sea la técnica de criopreservación utilizada, los índices generales de éxito son bajos. Este hecho es importante, debido a que, aun con la estimulación hormonal, se obtienen relativamente pocos oocitos (por lo general menos de 20) y en las pacientes con cáncer esta cifra suele ser aún menor. A pesar de esto, la criopreservación de oocitos maduros actualmente es la mejor opción para preservar la fertilidad en mujeres imposibilitadas de preservar embriones. Antes de iniciar un programa con estas características se deberá informar a las pacientes acerca de los riesgos inherentes a la criopreservación de oocitos y los bajos índices de éxito registrados actualmente. Es indudable que se requieren más investigaciones para mejorar los índices de supervivencia.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2002

► Recepción: 14/12/2001 ► Aceptación: 26/01/2002

#### Para socios y suscriptores

Artículo ampliado en español / portugués

Artículo completo en inglés

Autoevaluación de la Lectura

Consultas al autor

copias impresas, enviarlo a colegas

La información resaltada consúltela en

<http://www.siicsalud.com/dato/dat027/02110004.htm>

#### ■ Bibliografía

- Chen, C. (1986) Pregnancy after human oocyte cryopreservation. *Lancet* I, 884-886
- Van Uem, J.F.H.M., Siebzehrubl, E.R., Schuh, B., Koch, R., Trotnow, S. and Lang, N. (1987) Birth after cryopreservation of unfertilized oocytes. *Lancet* II, 752-753
- Gook, D.A., Osborn, S.M., Bourne, H. and Johnston, W.I.H. (1994) Fertilisation of human oocytes following cryopreservation: normal karyotypes and absence of stray chromosomes. *Hum. Reprod.* 9, 684-691
- Porcu, E., Fabbri, R., Seracchioli, R., Ciotti, P.M., Magrini, O. and Flamigni, C. (1997) Birth of a healthy female after intracytoplasmic sperm injection of cryopreserved human oocytes. *Fertil. Steril.* 68, 724-726
- Porcu, E., Fabbri, R., Damiano, G., Giunchi, S., Fratto, R., Ciotti, P.M., Venturoli, S. and Flamigni, C. (2000) Clinical experience and applications of oocyte cryopreservation. *Mol. Cell Endocrinol.* 169, 33-37
- Fabbri, R., Porcu, E., Marsella, T., Rochetta, G., Venturoli S., and Flamigni, C. (2001) Human oocyte cryopreservation: new perspectives regarding oocyte survival. *Hum. Reprod.* 15, 411-416
- Kuleshova, L., Gianoarioli, L., Magli, C., Ferraretti, A. and Rounson, A. (1999) Birth following vitrification of a small number of human oocytes. *Hum. Reprod.* 14, 3077-3079
- Yoon, T.K., Chung, H.M., Lim, J.M., Han, S.Y., Ko, J.J. and Cha, K.Y. (2000) Pregnancy and delivery of healthy infants developed from vitrified oocytes in a stimulated in vitro fertilization-embryo transfer program. *Fertil. Steril.* 74, 180-181
- Tucker, M.J., Wright, G., Morton, P.C. and Massey, J.B. (1998) Birth after cryopreservation of immature oocytes with subsequent in vitro maturation. *Fertil Steril* 70, 578-579
- Chia, C.M., Chan, W.B. Quah, E. and Cheng, L.C. (2000) Triploid pregnancy after ICSI of frozen testicular spermatozoa into cryopreserved human oocytes. *Hum Reprod* 15, 1962-1964