

Tratamiento de la hepatitis C crónica en pacientes con riesgo de padecer enfermedades psiquiátricas

Charité - University Medicine Berlin, Berlín, Alemania



Artículo breve escrito por el autor para la edición en papel. El artículo amplio se publica en SIIC En Internet: www.siicsalud.com/des/des042/05411016.htm



Martin Schaefer, Columnista Experto de SIIC
Senior Registrar, Associated Professor, Department of Psychiatry, Charité - University Medicine Berlin, Berlín, Alemania
Página del autor: www.siicsalud.com/dato/dat042/05411016a.htm

Abstract

Chronic hepatitis C virus (HCV) infection is the leading cause of chronic liver disease. While in the general population the prevalence ranges between 1-2%, 6-8% of patients with psychiatric disorders and 60-90% of intravenous drug users (IDU) are chronically infected with the HCV. In recent years, the combination treatment with pegylated interferon-alpha (IFN-alpha) and ribavirin led to significantly increased sustained response rates. Nevertheless, IFN-alpha treatment is still contraindicated in patients with mental illness or intravenous drug abuse because of a postulated increased risk to develop severe psychiatric side effects such as depression, suicidal thoughts, irritability and relapse in drug or alcohol abuse. However, recent data do not support this view. In an own prospective and controlled trial, patients with psychiatric disorders or methadone substitution were not more likely to develop depression or to discontinue treatment early compared to HCV-infected controls without a mental illness. Patients were treated by hepatologists and psychiatrists together and received antidepressants in case of depressive mood changes. These data are supported by other recently published trials. HCV-infected patients with psychiatric disorders or drug addiction should not be longer excluded from an otherwise effective antiviral treatment with pegylated IFN-alpha and ribavirin.

Artículo completo en inglés: www.siicsalud.com/des/des042/05411016a.htm

Se estima que en el mundo 170 millones de personas están infectadas por el virus de la hepatitis C (HVC). La prevalencia en la población general en EE.UU. y Europa occidental se encuentra entre 1% y 2.4%.^{1,2} La infección crónica por HVC (cHC) es la primera causa de enfermedad crónica del hígado, incluyendo cirrosis y cáncer, y es la indicación más común de trasplante hepático.

Hasta ahora, el abuso de drogas actual o pasado, así como los trastornos psiquiátricos son considerados factores de riesgo para desarrollar efectos secundarios psiquiátricos inducidos por el peginterferón alfa (IFN-alfa), como depresión, suicidio o recaídas en el consumo de drogas.³⁻⁶ Los informes sobre intentos de suicidio durante el tratamiento con IFN-alfa y el riesgo de reinfección especialmente llevaron a la opinión de que en caso de trastornos psiquiátricos preexistentes, actual abuso de opiáceos y terapia de sustitución con metadona, el tratamiento con IFN-alfa está contraindicado.^{7,8} Como consecuencia, casi el 50% de estos pacientes permanecen sin tratamiento, especialmente en caso de trastornos psiquiátricos concomitantes, a pesar de que cumplan con los criterios médicos para realizar el tratamiento para la hepatitis C crónica.⁹⁻¹² Por otro lado, una cantidad importante de pacientes psiquiátricos parecen ser tratados sin una identificación más profunda de su patología psiquiátrica y sin apoyo interdisciplinario específico.^{9,11} Las pautas de los últimos años

Resumen

La infección crónica por el virus de la hepatitis C (HVC) es la primera causa de enfermedad crónica del hígado. Mientras que en la población general la prevalencia se encuentra entre el 1% y el 2%, 6% a 8% de los pacientes con trastornos psiquiátricos y 60% a 90% de los adictos a drogas intravenosas están crónicamente infectados por el HVC. En los últimos años, el tratamiento combinado con peginterferón alfa (IFN-alfa) y ribavirina llevó a un aumento significativo y sostenido de las tasas de respuesta. Sin embargo, el tratamiento con IFN-alfa está aún contraindicado en pacientes con enfermedades mentales o con antecedentes de abuso de drogas intravenosas por el riesgo aumentado de sufrir graves efectos adversos psiquiátricos como depresión, ideas suicidas, irritabilidad y recaídas en el abuso de drogas o alcohol. No obstante, existen datos recientes que no apoyan esta idea. En un estudio propio, prospectivo y controlado los pacientes con trastornos psiquiátricos o en tratamiento de sustitución con metadona no fueron más propensos a desarrollar depresión, o a discontinuar el tratamiento en comparación con controles infectados con HVC y sin enfermedad mental. Los pacientes fueron tratados en conjunto por hepatólogos y psiquiatras y recibieron antidepressivos en caso de cambios depresivos del estado de ánimo. Estos datos son respaldados por otros estudios recientemente publicados. Los pacientes infectados por el HVC que presentan trastornos psiquiátricos o adicción a las drogas ya no deberían ser excluidos del tratamiento efectivo con peg-IFN-alfa y ribavirina.

respaldaban la indicación restrictiva del tratamiento para pacientes que presentaban abuso de drogas, con comorbilidad psiquiátrica asociada o sin ella. Los *National Institutes of Health* (NHI), en 1997, y la Conferencia Europea de Consenso, en 1999, publicaron pautas en las que incluían la dependencia del alcohol o de las drogas, los trastornos psiquiátricos mayores y los antecedentes de depresión como contraindicaciones para el tratamiento con IFN-alfa.^{7,8} En la práctica diaria, los pacientes drogadependientes (en tratamiento con metadona, uso activo de drogas, abuso ocasional de drogas intravenosas) son en muchos casos excluidos del tratamiento. El objetivo de este trabajo es rever resultados recientes sobre posibilidades de tratamiento de pacientes con infección crónica por HVC con factores de riesgo psiquiátricos y ofrecer algunas sugerencias de cómo manejar los efectos secundarios psiquiátricos durante el tratamiento con IFN-alfa.

Aspectos epidemiológicos

En los últimos años hubo un cambio en los factores de riesgo para infección por HVC. Mientras que la probabilidad de infecciones nuevas por productos sanguíneos disminuyó dramáticamente debido a mejores pruebas para detectar HVC, los adictos a drogas intravenosas se convirtieron en la fuente más frecuente de nuevas infecciones por HVC. Entre 31% y 98% de los adictos a drogas intravenosas (ADI) padecen infección crónica por HVC.¹³⁻¹⁷ Mientras tanto, 60% de todos los nuevos casos de personas infectadas por HVC y 20% a 50% de los pacientes que desarrollan infección crónica son ADI. La morbilidad psiquiátrica y la internación son otros factores de riesgo para la infección por

Recepción: 19/8/2004 - Aprobación: 14/4/2005

Enviar correspondencia a: Martin Schaefer, MD, Department of Psychiatry, Charité - University Medicine Berlin, Campus Charité Mitte, Schumannstr. 20/21, D-10117 Berlín, Alemania.

HVC. Recientemente se informó prevalencia de entre 6.8% y 8.5% de infección por HVC en pacientes con trastornos psiquiátricos.

Razones para no tratar a los pacientes en riesgo psiquiátrico

A pesar de que recientemente se demostró que los pacientes psiquiátricos tienen riesgo aumentado de sufrir infección crónica por el virus de la hepatitis C,¹⁸ la mayoría de los pacientes infectados por el HVC que sufren trastornos psiquiátricos permanecen excluidos del único tratamiento efectivo con IFN-alfa. Esto se basa en cierta evidencia que afirma que la inmunoterapia con IFN-alfa puede empeorar significativamente trastornos afectivos o esquizofrenizantes preexistentes.⁵ El efecto secundario psiquiátrico más frecuente del IFN-alfa es la inducción de episodios de depresión mayor e ideas suicidas. En estos casos, el tratamiento debe ser interrumpido o, al menos, reducido. Sin embargo, la adhesión al tratamiento con IFN-alfa de los pacientes con infección crónica por HVC es muy importante para lograr una respuesta virológica sostenida. En este aspecto, la depresión mayor como efecto adverso psiquiátrico grave puede afectar significativamente las oportunidades de estos pacientes para recuperarse completamente de su hepatitis crónica.

Frecuentemente las razones citadas para excluir a los adictos a las drogas son el alto riesgo de reinfección, la baja adhesión al tratamiento y el alto riesgo de sufrir efectos adversos psiquiátricos o intentos de suicidio. Es más, se cree que los pacientes adictos a las drogas y en tratamiento sustitutivo con metadona son más vulnerables al desarrollo de irritabilidad, depresión, problemas para dormir y a recurrir a las drogas o al alcohol durante el tratamiento con IFN-alfa.

Problemas psiquiátricos en la infección crónica por HVC

La infección crónica por HVC en sí reduce la calidad de vida y está asociada con fatiga crónica, depresión y alteraciones cognitivas.^{5,22} Sin embargo, algunos síntomas psiquiátricos pueden desarrollarse durante el tratamiento antiviral de la hepatitis C crónica con interferón alfa. Mientras que los efectos adversos sistémicos como fatiga, fiebre, escalofríos, mialgias y náuseas están presentes en la mayoría de los pacientes y normalmente desaparecen luego de 2 a 3 semanas de tratamiento, los efectos secundarios más graves pueden aparecer con el tratamiento crónico. Entre los efectos adversos neuropsiquiátricos, puede aparecer una gran variedad de síntomas, desde formas leves como depresión, irritabilidad, falta de motivación y fallas en la concentración hasta trastornos más graves como depresión con ideación suicida, psicosis maníaca o paranoide y estados de confusión (figura 1). Los pacientes pueden presentar depresión en 30% a 50% de los casos, ideas suicidas en 4% a 6%, pérdida de interés o anhedonia en 60% a 80%, problemas para dormir en 60% a 80%, irritabilidad en 50% a 70% y dificultades en la concentración y la memoria en 60% a 80%.^{6,22,23} Mientras que la irritabilidad y ansiedad en general se ven tempranamente en las primeras semanas de tratamiento, junto con los problemas del sueño, la mayoría de los pacientes desarrolla depresión durante el tercer mes de tratamiento. La pérdida de interés y los problemas cognitivos, así como síntomas leves de depresión están presentes frecuentemente a lo largo del tratamiento y por lo general persisten varias semanas o meses luego de finalizada la terapia con interferones pegilados.

Estudios sobre el tratamiento de la hepatitis en pacientes en riesgo psiquiátrico

En 1995, Van Thiel y colaboradores presentaron por primera vez datos sobre tratamientos exitosos con interferón alfa en pacientes con hepatitis C y drogadependencia en un estudio abierto prospectivo no controlado.²⁴ La mayoría de los pacientes presentaban morbilidad psiquiátrica asociada, incluyendo esquizofrenia, trastornos esquizoafectivos, depresión o trastornos de la personalidad. Los pacientes fueron tratados con monoterapia de IFN-alfa (5 MU s.c., diariamente o tres veces a la semana) en un marco interdisciplinario con la cooperación de hepatólogos y psiquiatras. De los 31 pacientes incluidos, 29 (94%) concluyeron los seis meses de tratamiento con interferón alfa.

Figura 1. Efectos secundarios psiquiátricos del IFN-alfa.

<p>Anorexia Pérdida de peso</p> <p>Ansiedad Agitación Ataques de pánico</p> <p>Problemas del sueño Insomnio Somnolencia Fatiga Cansancio Pérdida de energía</p> <p>Irritabilidad Agresividad Necesidad de recurrir a drogas o alcohol</p> <p>Psicosis Trastornos formales del pensamiento Paranoia Alucinaciones</p>	<p>Depresión leve Llanto espontáneo Inestabilidad / Fluctuaciones del humor Disminución de la confianza en sí mismo Pérdida del interés Pensamiento rumiante Ambivalencia</p> <p>Depresión grave Retraimiento social Indiferencia emocional Rigidez afectiva Desesperanza Ideas suicidas Intentos de suicidio</p> <p>Delirio Alteraciones de la memoria Dificultades en la concentración Retardo psicomotor Confusión / Desorientación Cambios de personalidad</p>
---	---

Solo dos pacientes dejaron el estudio por agravamiento de síndromes maníacos preexistentes que no fue atribuido al uso de interferón. En el 48% de los pacientes se obtuvo respuesta virológica, transformándose en HVC-ARN negativos, mientras que se obtuvieron mejoras en los niveles de ALT y en la histología hepática en 71% de los pacientes.

En un primer estudio prospectivo y controlado, Pariante y col. pudieron mostrar que pacientes con infección por HVC y trastornos afectivos o de ansiedad pudieron ser tratados con éxito con interferón-alfa. Los pacientes psiquiátricos no desarrollaron con mayor frecuencia efectos adversos graves como depresión mayor o ideas suicidas. Es más, no fueron más propensos a discontinuar el tratamiento.^{25,26}

Sylvestre presentó datos de 66 pacientes infectados por el HVC tratados con interferón-alfa estándar (3 MU tres veces a la semana) y ribavirina (1 000-1 200 mg/día) durante la etapa de mantenimiento de la terapia de reemplazo con metadona.³⁷ La mayoría de los pacientes padecían comorbilidades psiquiátricas pero aquellos con depresión aguda o abuso de drogas o alcohol en el momento del estudio fueron excluidos. Al comienzo del tratamiento 56% de los pacientes se encontraban recibiendo medicación psiquiátrica, en comparación con 88% al finalizar el estudio. La mayoría de los pacientes (68%) recibieron antidepresivos. El 78% de los pacientes logró finalizar con éxito el tratamiento. El 54% tuvo respuesta al final del tratamiento mientras que una respuesta virológica sostenida se alcanzó en 29%. Un 36% de los pacientes con genotipo 1 tenía PCR negativa para HVC al finalizar el tratamiento, en comparación con 70% de los que presentaban genotipo 1 negativo. Recientemente, nuevamente Van Thiel y su grupo presentaron datos sobre la respuesta a la monoterapia con interferón-alfa en 120 pacientes con antecedentes de adicción a drogas intravenosas en comparación con un grupo control con infección por el HVC.²⁸ Una vez más, la presencia de comorbilidad psiquiátrica no influyó en la respuesta al tratamiento. Los pacientes con antecedentes de abuso de drogas intravenosas hasta mostraron una pequeña pero significativa mejor respuesta al final del tratamiento. El grupo de pacientes con antecedentes de abuso de drogas intravenosas no difirió en el genotipo de distribución de la cirrosis, la carga viral o el sexo en comparación con el grupo control.

En un estudio propio, prospectivo y controlado investigamos diferentes grupos de riesgo psiquiátrico infectados por el virus de hepatitis C.⁶ Veinte pacientes con antecedentes de drogadicción, 20 pacientes en tratamiento de sustitución con metadona y 16 pacientes con trastornos psiquiátricos crónicos graves fueron comparados con 23 pacientes con infección por HVC que conformaron el grupo control, en los que se descartó la presencia de adicciones o trastornos psiquiátricos cuidadosamente. Los pacientes psiquiátricos presentaban trastornos afectivos (n = 7), esquizofrenia (n = 6) o trastornos fronterizos de la personalidad

combinados con depresión (n = 3). La mayoría de los pacientes recibió medicación a largo plazo (antipsicóticos o antidepresivos, respectivamente). En el grupo con antecedentes de adicción a las drogas el tiempo de abstinencia varió de 6 semanas a años. Todos los pacientes recibieron una combinación terapéutica de IFN-alfa-2a estándar (3 MU tres veces a la semana) y ribavirina (1 000-1 200 mg una vez al día). Se evaluó el cumplimiento terapéutico, la tasa de deserción, la respuesta sostenida y la aparición de efectos adversos. Las tasas de respuesta difirieron un poco, pero no significativamente, entre los grupos. Se encontró respuesta sostenida en 35% de los controles, 48% de los pacientes durante la sustitución con metadona, 28% de los pacientes con antecedentes de abuso de drogas y 38% de aquellos con trastornos psiquiátricos (figura 2). No se observaron diferencias significativas en lo que respecta a efectos adversos psiquiátricos graves. Sin embargo, los pacientes con antecedentes de abuso de drogas fueron más propensos a desarrollar depresión leve a moderada (figura 3). Es más, los pacientes con antecedentes de abuso de drogas presentaron mayor tasa de deserción en comparación con los controles (figura 4). La mayoría de las recaídas en el abuso de alcohol o drogas sucedieron en los dos primeros meses de tratamiento. El tiempo de abstinencia previo no tuvo influencia en el número de deserciones debidas a recaídas. Concluimos que los pacientes psiquiátricos no presentaron un riesgo aumentado de desarrollar efectos adversos psiquiátricos asociados al tratamiento con IFN-alfa, especialmente depresión. Esto se explica por el hecho de que una significativa mayoría de los pacientes con enfermedad mental solicitaron antidepresivos durante el tratamiento con interferón-alfa (figura 5). Mientras los controles se negaron a recibir medicación psicofarmacológica adicional, los pacientes psiquiátricos ya estaban familiarizados con los efectos beneficiosos de los antidepresivos en caso de presentar cambios en el estado de ánimo debidos al IFN-alfa. Tomados en conjunto, depresión e ideación suicida durante el tratamiento con interferón-alfa se produjeron independientemente de la preexistencia de trastornos psiquiátricos o drogadicción. Los antidepresivos fueron efectivos en la reducción de los problemas del sueño, la irritabilidad y la depresión. En general, durante el tratamiento con IFN-alfa el manejo de las complicaciones psiquiátricas como la depresión fue factible con apoyo psiquiátrico y psicofarmacológico.

Figura 2. Tasa de respuesta sostenida al tratamiento combinado con IFN-alfa-2a estándar y ribavirina en pacientes con trastornos psiquiátricos (n = 16), en tratamiento sustitutivo con metadona (n = 20), en pacientes con antecedentes de abuso de drogas (n = 20), en comparación con el grupo control de pacientes sin trastornos psiquiátricos.

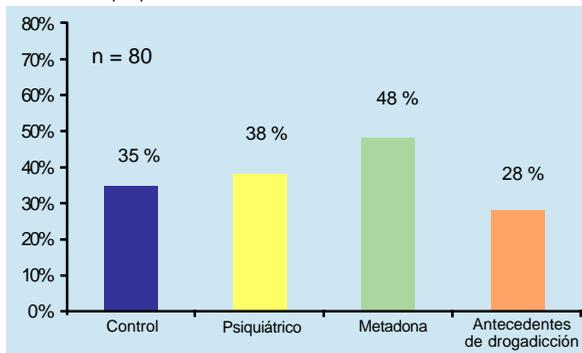


Figura 3. Un número significativamente mayor de pacientes con antecedentes de abuso de drogas interrumpió el tratamiento combinado con IFN-alfa-2a estándar y ribavirina antes de finalizado, en comparación con los pacientes con trastornos psiquiátricos (n = 16), pacientes en tratamiento de sustitución con metadona (n = 20) y el grupo control sin trastornos psiquiátricos.

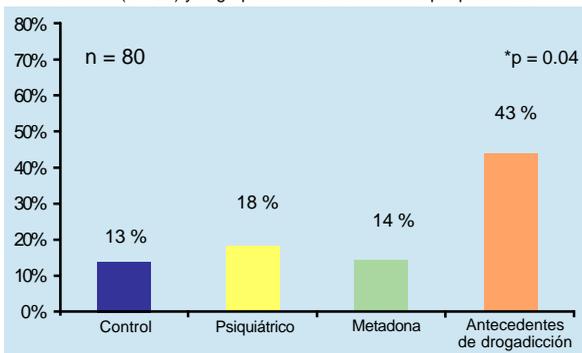
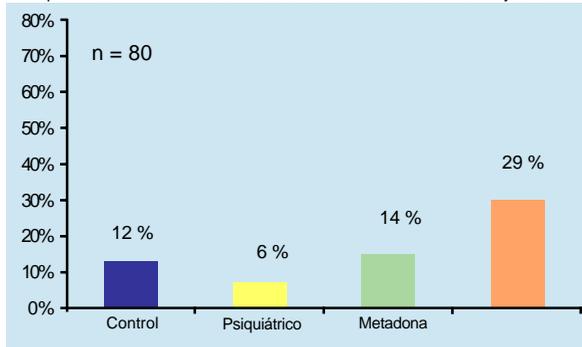


Figura 4. Los distintos grupos no difirieron en lo que respecta a la aparición de depresión nueva durante el tratamiento con IFN-alfa-2a estándar y ribavirina.

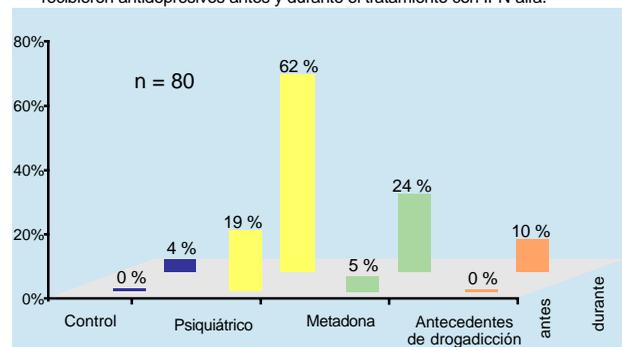


ración con los controles (figura 4). La mayoría de las recaídas en el abuso de alcohol o drogas sucedieron en los dos primeros meses de tratamiento. El tiempo de abstinencia previo no tuvo influencia en el número de deserciones debidas a recaídas. Concluimos que los pacientes psiquiátricos no presentaron un riesgo aumentado de desarrollar efectos adversos psiquiátricos asociados al tratamiento con IFN-alfa, especialmente depresión. Esto se explica por el hecho de que una significativa mayoría de los pacientes con enfermedad mental solicitaron antidepresivos durante el tratamiento con interferón-alfa (figura 5). Mientras los controles se negaron a recibir medicación psicofarmacológica adicional, los pacientes psiquiátricos ya estaban familiarizados con los efectos beneficiosos de los antidepresivos en caso de presentar cambios en el estado de ánimo debidos al IFN-alfa. Tomados en conjunto, depresión e ideación suicida durante el tratamiento con interferón-alfa se produjeron independientemente de la preexistencia de trastornos psiquiátricos o drogadicción. Los antidepresivos fueron efectivos en la reducción de los problemas del sueño, la irritabilidad y la depresión. En general, durante el tratamiento con IFN-alfa el manejo de las complicaciones psiquiátricas como la depresión fue factible con apoyo psiquiátrico y psicofarmacológico.

Opciones terapéuticas

Dado que la interrupción del tratamiento se debe en 10% a 20% de los casos a los efectos adversos neuropsiquiátricos, existe creciente interés en mejorar la comprensión de los posibles mecanismos subyacentes (Haria y Benfield, 1995). Además, especialmente para el tratamiento a largo plazo, se necesitan nuevas opciones terapéuticas para disminuir la frecuencia y gravedad de los efectos adversos neuropsiquiátricos. Drogas del tipo de las benzodiazepinas, como la zopiclona o el zolpidem, deberían ser ofrecidas a los pacientes en caso de problemas del sueño o irritabilidad alrededor de la segunda o la tercera semanas de tratamiento. Hasta ahora, no contamos con estudios prospectivos controlados que demuestren la eficacia de los antidepresivos en el tratamiento agudo de los episodios depresivos asociados con IFN-alfa. Sin embargo, se publicaron numerosos estudios de observación clínica y series de casos que mostraron mejoría significativa en los episodios de depresión asociados a IFN-alfa.²⁹⁻³⁶ Mientras casi todos los tipos de antidepresivos fueron encontrados efectivos, la mayor especificidad y la mejor tolerancia de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) llevaron a un mayor uso de este grupo de antidepresivos durante la depresión asociada al IFN-alfa. Además, los ISRS como el citalopram muestran sólo una mínima interacción con el sistema del citocromo P450 hepático, lo que no influye en la medicación concomitante. Entre tanto, los informes de casos se apoyan fuertemente en datos empíricos provenientes del amplio uso clínico de los ISRS en pacientes con HVC y tratamiento antiviral. Sin embargo, como es sabido gracias al tratamiento de la "depresión endógena", los antidepresivos necesitan un periodo de entre 8 y 14 días antes de aliviar los síntomas depresivos. Otras opciones terapéuticas, como la naltraxona o las anfetaminas en caso de dificultades en la concentración, fatiga crónica o depresión crónica fueron descritos en informes de casos. Datos clínicos propios no publicados basados en informes de casos únicos y datos de Capuron y col. indican que un aumento del triptófano

Figura 5. Proporción de pacientes en los distintos grupos terapéuticos que recibieron antidepresivos antes y durante el tratamiento con IFN-alfa.



puede ser útil en mejorar la salud mental durante el tratamiento con IFN-alfa.

Progresos recientes en la prevención de los efectos adversos psiquiátricos del IFN-alfa

Recientemente informamos que los pacientes que presentan trastornos psiquiátricos y hepatitis C no difirieron en la adhesión y en la respuesta sostenida al tratamiento combinado con IFN-alfa y ribavirina si se les administraban antidepresivos en caso de cambios del estado de ánimo inducidos por IFN-alfa.⁶ Es más, Musselmann y col. presentaron evidencias de que la terapéutica antidepresiva preventiva con paroxetina, un ISRS, en pacientes que recibieron IFN-alfa estándar debido a melanoma maligno redujo significativamente la incidencia de depresión mayor.³⁹ Hasta ahora no contamos con datos sobre la eficacia del tratamiento preventivo con antidepresivos en pacientes con trastornos psiquiátricos y hepatitis C crónica. Por lo tanto, investigamos en un estudio abierto prospectivo y controlado si el tratamiento preventivo con el ISRS citalopram es capaz de prevenir la aparición de depresión mayor en pacientes con trastornos psiquiátricos infectados con el HVC. Los primeros resultados muestran que el tratamiento preventivo con citalopram (20 mg/día) redujo significativamente la frecuencia de episodios de depresión mayor en pacientes con trastornos psiquiátricos, en comparación con el grupo control, sin tratamiento antidepresivo preventivo (datos presentados en AASLD 2003). Sin embargo, los datos deben ser repetidos en estudios más grandes para responder la pregunta de si se

debe ofrecer tratamiento preventivo con antidepresivos a todos los pacientes que reciben terapia antiviral con IFN-alfa y ribavirina. Es más, deberían evaluarse cuidadosamente los datos sobre seguridad y la posible influencia sobre las tasas de respuesta sostenida.

Conclusión

Los datos recientemente publicados no respaldan la idea de que los pacientes con factores de riesgo psiquiátricos como depresión, esquizofrenia, trastornos de ansiedad, trastornos de la personalidad o adicciones deban ser excluidos del tratamiento antiviral para la infección crónica por el HVC. Sin embargo, estos pacientes deben ser tratados solamente en un marco interdisciplinario. De cualquier modo, la alta incidencia de efectos adversos psiquiátricos durante la terapia con IFN-alfa en todos los pacientes, independientemente de la existencia de factores de riesgo psiquiátricos, respalda nuestra idea de ofrecer ayuda interdisciplinaria a todas las personas tratadas con IFN-alfa. Es más, es necesario un manejo consecuente de los efectos adversos tanto somáticos como psiquiátricos para mejorar la adhesión y tolerancia al tratamiento con IFN-alfa para optimizar la respuesta terapéutica.⁴⁰

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



Más información en www.siicsalud.com

Efectos del alcohol sobre la excitabilidad y la conectividad corticales

University of Helsinki, Helsinki, Finlandia



Seppo Kähkönen, Columnista Experto de SIIC
Senior researcher, BioMag Laboratory, Helsinki University
Central Hospital and Cognitive Brain Research Unit, University
of Helsinki, Helsinki, Finlandia

Pág. del autor: www.siicsalud.com/dato/dat042/05406017a.htm



Artículo breve escrito por el autor para la edición en papel. El artículo amplio se publica en SIIC En Internet: www.siicsalud.com/des/des042/05406017.htm

Abstract

Cortical excitability can be studied directly by combining transcranial magnetic stimulation (TMS) with brain imaging methods such as electroencephalography (EEG). Motor and non-motor areas can be stimulated and subsequent brain activity can be measured. Ethanol has been shown to modulate EEG responses evoked by motor-cortex TMS, the effects being largest at the right prefrontal cortex, indicating that ethanol changes the functional connectivity. Furthermore, alcohol decreases the amplitude of EEG responses after left prefrontal stimulation mainly in anterior parts of the cortex, which may be associated with the decrease of the prefrontal cortical excitability. Taken together, TMS combined with EEG provides a new insight to the actions of CNS drugs at the cortical level.

Artículo completo en inglés: www.siicsalud.com/des/des042/05406017.htm

La estimulación magnética transcraneal (EMT) es una herramienta directa y no invasiva para el estudio de las propiedades neurofisiológicas del cerebro humano en reposo y en

Resumen

La excitabilidad cortical puede estudiarse directamente combinando la estimulación magnética transcraneal (EMT) con métodos de imágenes cerebrales como la electroencefalografía (EEG). Las áreas motoras y no motoras pueden estudiarse y la actividad cerebral concomitante puede medirse. El etanol puede modular las respuestas electroencefalográficas de la corteza motora evocadas por la EMT, observándose los efectos más importantes en la corteza prefrontal derecha, lo que indica que el etanol cambia la conectividad funcional. Es más, el etanol disminuye la amplitud de las respuestas EEG tras la estimulación prefrontal izquierda, principalmente en las zonas anteriores de la corteza, lo que puede asociarse con la disminución de la excitabilidad prefrontal cortical. En conjunto, la EMT combinada con la EEG aporta una nueva perspectiva de las acciones de las drogas que actúan en el sistema nervioso central en el nivel cortical.

actividad.¹ En la EMT se genera un campo magnético que se modifica con el tiempo a través de la aplicación de pulsos de corriente generados por un estimulador en espiral colocado por sobre la cabeza. Esto induce un campo eléctrico en el cerebro, lo que resulta en una despolarización de las membranas y en la activación de las neuronas. Los potenciales motores evocados (PME) de diferentes músculos provocados por pulsos EMT únicos o dobles pueden utilizarse para obte-

Recepción: 30/8/2004 - Aprobación: 13/4/2005

Enviar correspondencia a: Seppo Kähkönen, BioMag Laboratory, Helsinki University Central Hospital, P.O. Box 340, 00290 Helsinki, Finlandia.

ner mediciones de la excitabilidad cortical tales como el umbral motor (UM) y el período silente (PS), las cuales reflejan el grado de inhibición de la corteza motora. Posteriormente se desarrollaron técnicas de pulsos apareados en las que se determinaron los efectos de un primer estímulo condicionante (S1) sobre la amplitud de los PME provocados por un segundo estímulo o estímulo prueba (S2), como función del intervalo interestímulo (IE).² Con IIE cortos, en el intervalo de 10 a 40 ms, la EMT es facilitada por el S1, mientras que a intervalos más prolongados, la EMT generalmente es inhibida. Se ha sugerido que los mecanismos intracorticales son los responsables de la facilitación así como de la inhibición de los pulsos apareados. Estos parámetros corticales evocados por la EMT han sido ampliamente utilizados por más de una década para estudiar los efectos de diferentes drogas, incluido el alcohol, sobre la corteza motora, mostrando cambios selectivos en distintos parámetros, dependiendo de la acción sobre el sistema nervioso central (SNC) de cada droga por separado (véase referencia 3).

Sin embargo, la medición de las respuestas de los PME luego de la EMT nos permite estudiar la excitabilidad cortical sólo indirectamente. Además, sólo áreas corticales limitadas (p. ej.: con salida externa, las cortezas visual y motora) pueden explorarse con este método en ausencia de datos adicionales provistos por otros métodos de imágenes cerebrales que midan de manera directa la activación neuronal de diferentes áreas cerebrales.

Recientemente, la EMT fue combinada con distintas técnicas de imágenes cerebrales como la tomografía por emisión de positrones (PET),^{4,5} la resonancia magnética funcional (fMRI) y la electroencefalografía de alta resolución (EEG).⁷ Aunque la PET y la fMRI brindan información espacial precisa acerca de la activación cerebral inducida por la EMT tienen muy baja resolución temporal. Por otra parte, la EMT asociada con la EEG, desarrollada originalmente por el laboratorio BioMag (Helsinki, Finlandia), mide la activación neuronal en el intervalo de los milisegundos, adecuándose al estudio de respuestas neuronales transitorias y la extensión de la activación desde el sitio de estimulación a otras áreas del cerebro. Por ejemplo, la estimulación del área sensoriomotora izquierda de la mano provoca una respuesta inmediata dependiente de la intensidad en el sitio estimulado y una activación subsiguiente, tras 20 ms de estimulación, en el hemisferio contralateral.^{7,8} La EMT combinada con la EEG también se ha aplicado sobre áreas corticales no motoras tales como la corteza prefrontal. La EMT prefrontal provocó un aumento de las respuestas EEG dependientes de la intensidad, pero el grado de activación varió en diferentes intervalos tras la estimulación.⁹ La asociación entre la EMT y la EEG permite estudiar las diferencias de la excitabilidad entre diferentes áreas corticales. La reactividad cortical tras la EMT prefrontal fue más baja comparada con la observada tras la EMT de la corteza motora. Sin embargo, las reactividades tras las EMT de las cortezas prefrontales y frontales se correlacionan positivamente.¹⁰ Los estudios con EMT que evocaron las respuestas EEG dependientes de la intensidad confirmaron que la reactividad prefrontal cortical es menor que la de la corteza motora.¹¹

En este estudio, la circunvolución frontal izquierda media (BA46) fue identificada a partir de MRI individuales y seleccionada como sitio de estimulación. La determinación estereotáxica de la corteza prefrontal nos permitió evitar la variabilidad en el sitio de estimulación entre los sujetos. Estos estudios indican que la EMT/EEG nos permite obtener pruebas directas de los cambios transitorios evocados por la EMT en cuanto a la activación neuronal, con una resolución espacial del orden de los milisegundos bajo diferentes condiciones.

La ingestión aguda de etanol posee efectos variados sobre las funciones cerebrales, especialmente en la corteza. Algunos de los síntomas de la intoxicación por alcohol pueden relacionarse con alteraciones de las funciones corticales. Los estudios electrofisiológicos llevados a cabo en humanos mostraron que el alcohol modifica los ritmos EEG espontáneos, lo que resulta en un aumento de la amplitud alfa y un enlentecimiento de la frecuencia alfa dominante (véase referencia 12).

Los estudios EEG cuantitativos muestran que el alcohol produce alteraciones en theta y un enlentecimiento de la actividad alfa. También se observó que con el etanol se atenúan diferentes potenciales relacionados con eventos, los cuales son cambios EEG promedio fijados temporalmente a estímulos externos. Se encontró que el etanol atenúa coherentemente las amplitudes de los potenciales auditivos N1, P3 y las deflexiones MMN (véanse 13, 14).

Sin embargo, estos estudios proveen información acerca de los efectos del alcohol sobre la activación neuronal y las funciones neurofisiológicas, pero aportan muy poco en cuanto a identificar las fuentes de las redes neuronales involucradas en la intoxicación alcohólica.

Los efectos del alcohol fueron estudiados sobre las respuestas EEG evocadas por la estimulación magnética, demostrando el potencial de la asociación EMT/EEG para los estudios neuropsicofarmacológicos. Se administró una dosis de 0.8 g/kg de etanol a sujetos sanos; las respuestas EEG a la EMT de la corteza motora izquierda fueron registradas antes y después de la prueba con etanol.¹⁵ Aunque las respuestas evocadas por la EMT fueron bastante robustas, se las promedió para obtener una buena relación señal-ruido. Se pueden obtener respuestas de alta calidad al promediar 50 o más respuestas individuales tras eliminar los períodos con artefactos, por ejemplo, aquellos contaminados por el parpadeo. Para evitar los artefactos en el EEG provocados por los pulsos de la EMT se diseñó un amplificador EEG para ser utilizado con dicha estimulación.¹⁶ El etanol modificó las respuestas EEG principalmente tras 45 ms de estimulación en el sitio predeterminado y en las áreas frontales derechas. Para localizar los efectos de manera precisa se utilizó la estimación de la norma mínima, un método de resolución inverso. La activación del área prefrontal pareció estar claramente afectada, lo cual sugiere que el alcohol modificó la conectividad funcional entre la corteza motora izquierda y la corteza prefrontal derecha.

En otro estudio se analizaron los efectos del alcohol sobre la corteza prefrontal.¹⁷ El diseño y el prototipo de la estimulación fueron similares al estudio previo, pero en lugar de la corteza motora se estimuló la corteza prefrontal izquierda. El sitio de estimulación se eligió de acuerdo con puntos de referencia externos, es decir 5 cm anteriores del sitio de estimulación óptima del abductor del dedo meñique derecho. Los resultados mostraron que el alcohol disminuyó significativamente la amplitud del campo general (GMFA), el cual fue utilizado como un marcador de la activación cerebral global. Debido a que la EMT produjo un clic velado se utilizó una pieza de plástico para excluir el papel del estímulo auditivo. Cuando la activación inducida por el clic fue sustraída a la activación EMT real, la GMFA mostró una disminución similar. El efecto fue más grande para los electrodos anteriores, lo que indica que la disminución máxima de la excitabilidad provocada por el alcohol fue evidente en las áreas frontales. La disminución de la excitabilidad prefrontal puede estar asociada a los síntomas de la intoxicación alcohólica como la labilidad del estado de ánimo y las alteraciones de la atención, la memoria y el juicio.

En conclusión, la EMT/EEG es una nueva herramienta para el estudio de las diferentes drogas con acción en el SNC y que operan en el nivel cortical. Los diferentes procesos corticales pueden separarse y los efectos de las drogas sobre éstos pueden explorarse. La EMT combinada con la EEG nos permite investigar los efectos de las drogas sobre diferentes áreas corticales. Esto nos faculta para obtener datos espaciales y temporales precisos en cuanto a los efectos de dichas drogas sobre la excitabilidad y la conectividad entre las áreas corticales que no son accesibles con otros métodos de imágenes cerebrales.



Prevención de la transmisión vertical del HIV

Faculty of Medicine, Chulalongkorn University, Bangkok, Tailandia



Artículo breve escrito por el autor para la edición en papel. El artículo amplio se publica en SIIC En Internet: www.siicsalud.com/des/des042/05414015.htm



Chitsanu Pancharoen, Columnista Experto de SIIC
Head of Infectious Disease Unit, Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University, Bangkok, Tailandia

Página del autor: www.siicsalud.com/dato/dat042/05414015a.htm

Abstract

There are 40 million people in the world living with HIV/AIDS, two-thirds in Africa and one-fifth in Asia. In the developing world, the number of women with HIV infection is surpassing men. Each year, two million HIV-infected women give birth and 630 000 infants contract HIV. Important procedures to prevent perinatal HIV-1 transmission include counseling, HIV testing, family planning, obstetric care, antiretroviral agents, and avoidance of breastfeeding. In Thailand, the Ministry of Public Health recommends zidovudine plus single dose of nevirapine while the Thai Red Cross recommends highly active antiretroviral therapy. Thailand is moving towards the implementation of a nationwide MTCT plus program to provide long-term comprehensive care for the whole family. Drug resistance especially to single dose nevirapine may limit its future use in exposed women. Choosing the best strategy is an evolving process that must be tailored to each setting's infrastructure and resources.

Artículo completo en inglés: www.siicsalud.com/des/des042/05414015i.htm

Introducción

En todo el mundo hay 40 millones de personas con HIV/sida, 20 millones de las cuales fallecen por causa del sida. El 1% de las personas entre 15 y 49 años tiene HIV. En los países en vías de desarrollo, cada vez más aumenta el número de mujeres infectadas por HIV, el cual sobrepasa al de los hombres. En Tailandia, 570 000 personas tienen HIV, de las cuales aproximadamente 300 000 son mujeres.¹ A pesar de las recomendaciones generales establecidas desde hace varios años en diferentes regiones para evitar la transmisión vertical del virus de la inmunodeficiencia humana 1 (HIV-1), aproximadamente 630 000 niños en todo el mundo adquieren la infección cada año, la mayoría de los cuales nace en los países en vías de desarrollo.² En 2003, 12.1 millones de niños del África subsahariana quedaron huérfanos a causa del sida.¹

Si bien la mayoría de los niños con infección por HIV viven en África, la prevalencia anual del HIV en este grupo etario en Asia está en rápido aumento.² En Tailandia, la epidemia comenzó entre los usuarios de drogas endovenosas y en prostitutas y se esparció rápidamente a los clientes de estas últimas y a partir de éstos a sus esposas, novias e hijos.^{3,4} La enfermedad por HIV tiene una progresión más rápida en los niños en comparación con los adultos. Al año de edad, el 30% presenta sida y a los 5 años, casi la mitad lo padece.⁵⁻⁷ La administración de terapia antirretroviral en los niños es difícil en los países en vías de desarrollo debido a las limitaciones en cuanto a disponibilidad, accesibilidad económica y formulaciones apropiadas. Los niños y sus familias con HIV enfrentan la discriminación en su comunidad y en la escuela. Es importante poner todos los esfuerzos en la prevención de la transmisión vertical de la infección por HIV-1.

Participaron en la investigación: Jintanat Ananworanich, MD, The HIV Netherlands Australia Thailand Research Collaboration and The Thai Red Cross AIDS Research Center, Bangkok, Tailandia; Usa Thisyakorn, MD, Infectious Disease Unit, Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University, Bangkok, Tailandia.

Recepción: 30/8/2004 - Aprobación: 20/4/2005

Enviar correspondencia a: Dr. Chitsanu Pancharoen. Infectious Disease Unit, Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University, Rama IV Rd., Bangkok 10330, Tailandia.

Resumen

Hay 40 millones de personas en el mundo con HIV/sida, de los cuales dos tercios viven en África y un quinto en Asia. En los países en vías de desarrollo el número de mujeres con infección por HIV sobrepasa a los hombres. Cada año, dos millones de mujeres infectadas por HIV dan a luz y 630 000 lactantes contraen la infección. Los procedimientos más importantes para evitar la transmisión vertical del HIV-1 comprenden: el asesoramiento, la realización de pruebas para la detección del HIV, la planificación familiar, la atención obstétrica, el uso de agentes antirretrovirales y evitar el amamantamiento. En Tailandia, el ministerio de Salud Pública recomienda la administración de zidovudina más una única dosis de nevirapina, mientras que la Cruz Roja tailandesa sugiere la implementación de terapia antirretroviral de gran actividad. Tailandia se dirige hacia la instrumentación de un programa nacional sobre transmisión vertical del HIV para brindar atención integral a largo plazo para toda la familia. La resistencia a las drogas, especialmente a dosis únicas de nevirapina puede limitar su uso futuro en mujeres expuestas. La elección de la mejor estrategia constituye un proceso evolutivo que debe seguirse de cerca de acuerdo con la infraestructura y los recursos de cada región.

Prevención de la transmisión vertical del HIV-1

Se realizaron progresos significativos en la última década en la prevención de la transmisión vertical del HIV. La profilaxis con agentes antirretrovirales (ARV), evitar el amamantamiento y la realización de operación cesárea en las mujeres con alta carga de ARN del HIV puede reducir la transmisión.⁸⁻¹¹ En Tailandia, la mortalidad infantil por enfermedades infecciosas es baja, de modo que la interrupción de la lactancia materna no tiene impacto en la mortalidad relacionada con las infecciones.⁷

En 1994, los resultados del protocolo 076 del grupo de ensayos clínicos sobre sida en pediatría (*Pediatric AIDS Clinical Trials Group*, PACTG) abrieron la puerta hacia el logro de un mayor efecto preventivo.¹² En ese estudio clínico se comenzó la administración de zidovudina (ZDV) oral a mujeres embarazadas infectadas por HIV, entre las semanas 14 y 34 de gestación y continuó hasta el trabajo de parto, momento en que se utilizó ZDV endovenosa. Los niños recibieron ZDV en jarabe por 6 semanas y se alimentaron con fórmula láctea. La tasa de transmisión del HIV disminuyó de 22.6% en el grupo placebo a 7.6% en el grupo de ZDV. Esta intervención se adoptó rápidamente como un estándar de atención en la mayoría de los países desarrollados junto con la prohibición de la lactancia materna. Debido a su alto costo y complejidad no es posible la implementación del protocolo original en la mayoría de las naciones en vías de desarrollo.^{13,14}

Un estudio proveniente de Uganda (HIVNET 012) evaluó la eficacia y seguridad en la reducción de la transmisión vertical del HIV-1 con la administración de una única dosis de nevirapina (NVP) por vía oral en las mujeres con infección por HIV durante el trabajo de parto y otra dosis a los niños amamantados dentro de las 72 horas después del nacimiento. Esta estrategia se comparó con el esquema de administración de ZDV oral al comienzo del trabajo de parto y luego a los niños durante 7 días después del nacimiento.¹⁵ Se observó disminución del 40% en el grupo de NVP comparado con el de ZDV. A los 18 meses de edad, 16% de los lactantes en el grupo de NVP en comparación con 26% del grupo de ZDV habían adquirido la infección por HIV.¹⁶ Esto constituyó una estrategia innovadora simple que puede ser implementada en lugares de pocos recursos que ponen en práctica la lactancia materna.

En el estudio SAINT, la mitad de las mujeres recibieron el régimen HIVNET 012, excepto por la dosis adicional de NVP durante los primeros días posparto, y a la otra mitad se le administró el esquema ZDV/lamivudina (3TC) más ZDV a los lactantes. No hubo diferencias en la tasa de transmisión. A los 2 meses, el 12% de los niños en el grupo de NVP y el 12% en el grupo de ZDV/3TC habían adquirido la infección por HIV.¹⁷ En el ensayo PETRA se utilizaron tres regímenes de ZDV/3TC que se compararon con placebo. Si bien hubo un beneficio inicial, especialmente cuando tanto las madres como sus hijos recibieron ZDV/3TC, el efecto preventivo disminuyó considerablemente debido al amamantamiento.¹⁸

El estudio PACTG 316 no encontró mayor reducción en la transmisión del HIV cuando se administró una única dosis de NVP a las mujeres tratadas con terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA) y a sus hijos.¹⁹

Desde los primeros momentos de la epidemia de HIV en Tailandia se desalentó el amamantamiento en las mujeres infectadas por HIV. El gobierno tailandés provee fórmulas lácteas en forma gratuita a todos los niños expuestos al HIV por al menos un año. Por ende, no se implementó la lactancia materna en ninguno de los estudios o programas conducidos en Tailandia.

En 1996, la Sociedad de la Cruz Roja Tailandesa (SCRT), con el apoyo de la princesa Soamsawali y el Ministerio de Salud Pública (MSP) de Tailandia, inició una campaña de donación llamada "Salve la vida de un niño con sida". Los objetivos fundamentales fueron evitar la transmisión vertical del HIV-1 mediante la provisión de ZDV para las mujeres embarazadas infectadas por HIV por medio de la donación pública y evaluar la factibilidad y accesibilidad económica de la terapia con ZDV. Este programa utilizó un régimen PACTG 076 modificado con una dosis diaria más baja de ZDV durante el embarazo y ZDV oral en lugar de endovenosa durante el trabajo de parto, con una tasa de transmisión del HIV del 6%, la cual es mucho menor que la del 20% informada por otros investigadores en las mujeres que no recibieron ZDV.¹⁴

Posteriormente, se encontró que la transmisión no fue diferente si las mujeres comenzaban el tratamiento con ZDV antes o después de las 30 semanas de gestación.¹³ A finales de 1999, la SCRT recomendó que, en este programa, la administración de ZDV para las mujeres infectadas por HIV durante el embarazo debía comenzar a las 32 semanas de gestación (más de 6 a 8 semanas antes del parto) y continuar hasta el trabajo de parto.

En 1997, el grupo de estudio colectivo Bangkok para la transmisión vertical del HIV, conocido como el "Estudio Bangkok", realizó un ciclo corto, controlado con placebo, de profilaxis con ZDV para evitar la transmisión vertical por HIV. Se administró ZDV oral a las mujeres embarazadas infectadas por HIV, desde las 36 semanas de gestación y durante el parto. No se suministró ZDV a los lactantes. Se observó 50% de disminución en la transmisión con una tasa de infección del 9% en el grupo tratado, en comparación con el 19% en el grupo placebo.¹⁴ Este estudio originó muchas controversias respecto de los aspectos éticos de la realización de un ensayo controlado con placebo en países en vías de desarrollo cuando se conoce la existencia de un tratamiento efectivo.^{16,20,21}

En el mismo año, Lallemand y col. estudiaron la tasa de transmisión del HIV con regímenes terapéuticos de distinta duración con ZDV para la madre y el niño y hallaron que una mayor duración del tratamiento materno desde las 28 semanas de gestación fue crucial en la reducción de la transmisión, mientras que la duración de la terapia en el niño no fue importante.²²

En 1999, un grupo de investigadores tailandeses analizó el uso de 3TC en combinación con ZDV en un estudio no aleatorizado de grupo único.²³ A las mujeres se les administró ZDV/3TC desde las 34 semanas de gestación hasta el parto y los lactantes recibieron 4 semanas de monoterapia con ZDV. La tasa de transmisión fue del 2.8%.

En el 2000, luego de que se conocieron los resultados del estudio HIVNET 012, la SCRT incorporó el esquema de una dosis única de NVP en su programa terapéutico en un intento por reducir aún más la transmisión. De los primeros 80 niños nacidos en el hospital King Chulalongkorn Memorial en los cuales se utilizó el régimen de la SCRT, ninguno contrajo la infección.²⁴ Los beneficios de una dosis única de NVP en adición a la ZDV en la reducción de la transmisión vertical del HIV fueron confirmados por Lallemand y col.²⁵ Cuando se administró una dosis única de NVP en adición al ZDV tanto a las madres como a los niños, la tasa de transmisión fue del 2.2% comparada con el 7.2% en el grupo de ZDV sola.

Debido a los datos de aparición de resistencia con una dosis única de NVP, la SCRT decidió modificar el programa terapéutico una vez más para dar sólo TARGA (ZDV/3TC/NVP) a todas las mujeres (tabla 1). Las mujeres con enfermedad por HIV más avanzada comenzaron con TARGA más temprano y continuaron hasta el parto; mientras que aquellas con enfermedad más leve o recuento de células CD4 mayor de 200 células/mm³ pudieron interrumpir la TARGA después del parto. La NVP se suspendió 7 días antes de los análogos de nucleósidos a fin de evitar la aparición de resistencia.

Programa nacional de prevención

En 1997, el MSP de Tailandia decidió realizar una investigación operativa mediante la utilización de un ciclo corto de ZDV como parte de un programa amplio de prevención del HIV perinatal en los hospitales públicos, que luego se extendió a un programa nacional.^{26,27} Entre octubre de 2000 y julio de 2001, el 93% de aproximadamente 300 000 mujeres que dieron a luz, acordó la realización de la prueba de detección del HIV, la cual fue positiva en 3 958 (1.2%).

Tabla 1. Guías del programa de donación de la Sociedad de la Cruz Roja Tailandesa para la prevención del HIV perinatal.

Periodos	Procedimientos
Preparto	<input type="checkbox"/> Si CD4 ≤ 200 o CD4 ≤ 350 y CDC B o C: ZDV/3TC/NVP desde las 14 semanas <input type="checkbox"/> Si CD4 > 200 y CDC A: ZDV/3TC/NVP desde las 28 semanas o solicitar régimen MSP (Ver Tabla 2)
Intraparto	<input type="checkbox"/> Continuar 3TC/NVP <input type="checkbox"/> Dar ZDV 300 mg vía oral cada 3 horas
Posparto	<input type="checkbox"/> GPO-vir® (combinación de dosis fijas de d4T/3TC/NVP) en madres con niveles preparto de CD4 ≤ 200 o CD4 ≤ 350 y CDC B o C <input type="checkbox"/> Suspender NVP inmediatamente después del parto y continuar con ZDV/3TC por otros 7 días con valores preparto de CD4 > 200 y CDC A <input type="checkbox"/> No amamantar

El 70% de las mujeres se trataron con ZDV y más del 80% de los lactantes recibieron ZDV y fórmula láctea.²⁶ A todas las embarazadas se les aconsejó y se les ofreció la realización voluntaria de la prueba de detección del HIV y a todas aquellas con resultados positivos se les ofreció el tratamiento con ZDV a partir de las 34 semanas de gestación y hasta el parto. A los lactantes se les administró ZDV durante un período de tiempo que dependió de la duración del tratamiento materno con ZDV (tabla 2). Se recomendó la operación cesárea en las mujeres con más de 1 000 copias/ml de ARN del HIV. Las pruebas para la detección de anticuerpos anti-HIV en los niños se realizaron a las edades de 12 y 18 meses. Debido al logro de tasas de transmisión marcadamente más bajas con la adición de una dosis única de NVP a la terapia con ZDV, según los informes de Lallemand y col., el MSP decidió en 2003 la inclusión de esta droga en las nuevas guías terapéuticas (tabla 2).

Programas MTCT plus

El objetivo del programa MTCT (*mother to child transmission*) plus es brindar a toda la familia atención médica y apoyo psicológico a fin de mejorar su calidad de vida, la relación interfamiliar y una contribución a la sociedad. El programa ofrece la detección de infecciones oportunistas, TARGA, monitoreo y diagnóstico del HIV para todos los miembros de la familia. Un equipo de obstetras, internistas, pediatras, enfermeros, asesores, educadores y nutricionistas trabajan en conjunto para brindar atención integral a las familias.

En octubre de 2002, el MSP comenzó un programa piloto MTCT plus en cuatro provincias, con la inclusión de 350 embarazadas por año con financiamiento del Fondo Global para Sida, Tuberculosis y Paludismo. Hay planes para extender este programa a todos los hospitales regionales y provinciales. En el mismo año, la SCRT también comenzó su propio programa MTCT plus con financiamiento parcial de la Universidad de Columbia y ha incorporado hasta ahora 600 madres, padres y niños.

Resistencia y tratamiento de madres y lactantes luego de la exposición a regímenes sin TARGA para la prevención perinatal del HIV

Las preocupaciones acerca del riesgo de resistencia y las consecuencias a largo plazo de los regímenes sin TARGA que son utili-

Tabla 2. Guías del Ministerio de Salud Pública para la prevención del HIV perinatal.

Periodos	Procedimientos
Preparto	<input type="checkbox"/> ZDV desde las 28 semanas (300 mg dos veces por día)
Intraparto	<input type="checkbox"/> ZDV 300 mg por vía oral cada 3 horas durante el trabajo de parto <input type="checkbox"/> NVP 200 mg al comienzo del trabajo de parto
Posparto	<input type="checkbox"/> ZDV 2 mg/kg cada 6 horas por 1 semana si las madres recibieron al menos 4 semanas de ZDV preparto o 6 semanas si recibieron menos de 4 semanas de ZDV antes del parto <input type="checkbox"/> NVP 6 mg por única vez antes de las 72 horas de vida (2 mg/kg si el peso de nacimiento fue menor de 2 500 gramos) <input type="checkbox"/> No amamantar

zados en la prevención de la transmisión vertical del HIV, acaban de ser confirmadas por el informe de Jourdain y col. Las mujeres tailandesas que participaron en el ensayo de prevención del HIV perinatal (*Perinatal HIV Prevention trial-2 study*)²⁵ posteriormente se trataron con TARGA basada en NVP cuando su recuento de células CD4 cayó por debajo de 250 células/mm³.²⁸ Se encontró que las mujeres que habían estado expuestas a NVP tuvieron la tasa de respuesta terapéutica más baja aun cuando no se detectaron mutaciones en el genotipo. Luego de 6 meses del comienzo de la TARGA, sólo el 38% y el 52% de las mujeres expuestas a NVP con mutaciones o sin mutaciones a NVP, respectivamente, tuvieron menos de 50 copias/ml de ARN de HIV en comparación con el 68% de aquellas sin exposición a NVP. Este aumento de resistencia constituye un tema importante debido a que la terapia basada en NVP es el régimen de TARGA más ampliamente disponible y más económico en Tailandia y en otras naciones subdesarrolladas. También se produce resistencia a ZDV, pero es de menor magnitud.^{29,30} Debido a que las consecuencias de la resistencia a NVP son grandes, ya que una única mutación a NVP confiere resistencia tanto a NVP como a efavirenz (EFV), es preocupante que se produzcan mutaciones a NVP en 20% a 32% de mujeres y niños expuestos a una dosis única de NVP.^{28,31,32} La diseminación de virus resistentes a NVP es también un motivo de preocupación. Las guías pediátricas de los EE.UU. y de la Organización Mundial de la Salud sugirieron que los lactantes sean tratados con TARGA de acuerdo

con la disponibilidad y accesibilidad económica de cada región.³³⁻³⁵ No hay suficiente información que garantice evitar la exposición a drogas por MTCT perinatal.

Los partidarios de los cursos cortos de TARGA argumentaron que para evitar la resistencia debe utilizarse un régimen que pueda suprimir el ARN del HIV. Sin embargo, los beneficios necesitan ser sopesados con la toxicidad relacionada con el tratamiento continuo con NVP. Un informe reciente demostró que las embarazadas, especialmente aquellas con altos niveles de CD4, parecen tener mayor riesgo de toxicidad hepática. Cuatro de 18 embarazadas tuvieron hepatitis fulminante luego de 4 a 6 semanas de tratamiento con ZDV/3TC/NVP.³⁶ La utilización de ciclos cortos de TARGA puede no ser factible en ámbitos menos desarrollados que Tailandia.

Conclusión

La experiencia tailandesa de implementación de un programa nacional para reducir la transmisión vertical del HIV alentó a otras naciones a comenzar sus propios programas piloto. El mayor desafío es expandir la cobertura más allá de los proyectos piloto para llegar a todas las embarazadas infectadas por HIV y a sus familias. Esto requiere liderazgo y planificación para mejorar la infraestructura, entrenamiento, motivación, contratación del personal de salud necesario y mejora en los sistemas de distribución, de modo que las pruebas para la detección del HIV, la medicación y la provisión de fórmulas lácteas sean ampliamente disponibles para las personas que las requieran. Tailandia se dirige actualmente hacia el próximo paso mediante la expansión del programa MTCT plus para brindar atención ampliada a largo plazo para las mujeres con infección por HIV y sus familias.

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



Más información en www.siicsalud.com

O modelo brasileiro na promoção ao acesso aos medicamentos para AIDS

Institute for Global Health, San Francisco, EE. UU.



Artículo breve escrito por el autor para la edición en papel. El artículo amplio se publica en SIIC En Internet: www.siicsalud.com/des/des036/04309001.htm



Jane Galvão, Columnista Experta de SIIC
Postdoctoral Fellow, Institute for Global Health,
San Francisco, EE.UU.

Página del autor: www.siicsalud.com/dato/dat036/04309001a.htm

Abstract

This article continues the author's analyses of the Brazilian response to the HIV/AIDS epidemic, with emphasis on the distribution of medicines. In the present article, aspects of the Brazilian model in the face of the HIV/AIDS epidemic are analyzed seeking to understand what made this country –in spite of all the difficulties and internal inequalities– a point of reference for the world in confronting AIDS.

Resumo

Este artigo dá seguimento a análises que a autora tem realizado sobre a resposta brasileira frente à epidemia de HIV/AIDS, com ênfase na distribuição de medicamentos. No presente artigo analisa aspectos do modelo brasileiro de enfrentamento da epidemia de HIV/AIDS buscando entender o que tornou o país –apesar de todas as dificuldades e desigualdades internas– uma referência mundial para o enfrentamento da AIDS.

Introdução

Este artigo, atendendo solicitação da Sociedade Iberoamericana de Informação Científica, dá seguimento a análises que tenho realizado sobre a resposta brasileira frente à epidemia de HIV/AIDS, com ênfase na distribuição de medicamentos.¹⁻³ Mais

Recepción: 27/11/2003 - Aprobación: 14/3/2004

Enviar correspondencia a: Dra. Jane Galvão, Institute for Global Health, University of California, 74 New Montgomery Street, Suite 508, San Francisco, CA 94105, EE.UU.

notadamente desde 2001, a resposta brasileira para a AIDS vem sendo internacionalmente apontada como *modelo* de enfrentamento da epidemia. No presente texto abordo dimensões deste modelo, atualizo pontos apresentados em artigos anteriores,^{1,2} e exploro a seguinte questão: O que tornou o Brasil –apesar de todas as dificuldades e desigualdades internas– uma referência mundial para o enfrentamento da AIDS? Aqui não esgotei todas as possibilidades de análise mas espero contribuir para o debate sobre a questão.

AIDS no Brasil

A trajetória da epidemia de HIV/AIDS no Brasil nestas duas décadas de construção da resposta nacional pode ser classificada como surpreendente. De uma situação inicial de negação por parte de funcionários da área da saúde que não viam na AIDS uma questão de saúde pública⁴ e de baixa participação da comunidade,⁵ chegou-se a um programa considerado exemplar, um *modelo*, de repercussão internacional, com um grau de aprovação como há muito tempo não se via em saúde pública. A negação da AIDS como uma questão de saúde pública também esteve presente em outros países⁶ mas o que chama a atenção na experiência brasileira é como o país, ao longo dos anos, conseguiu reverter este cenário inicial. De previsões de 1992 do Banco Mundial que mencionavam que o Brasil chegaria ao ano 2000 com mais de um milhão de pessoas com HIV –sendo que as estatísticas oficiais mostram que o país tem em torno de 600 000 pessoas^{7,8}– a comparação com a África do Sul, pelo então diretor do Programa Brasileiro de AIDS, Paulo Teixeira, em sessão plenária da “XIV Conferência Internacional de AIDS”, realizada em 2002 em Barcelona. Segundo Teixeira, em 1992, a África do Sul teria a mesma taxa de infecção pelo HIV que o Brasil.⁹ Mas o Brasil, como mencionado acima, tem em torno de 600 000 pessoas e a África do Sul, como destacado em relatório da UNAIDS (*Joint United Nations Programme on HIV/AIDS*) já conta com aproximadamente cinco milhões de pessoas vivendo com HIV/AIDS.¹⁰

Quando no início dos anos 80 a imprensa brasileira começou a reportar os casos que estavam surgindo nos Estados Unidos, além do aspecto sensacionalista, pouca comoção tais notícias causaram no Brasil, seja na área de saúde pública (aqui incluindo o setor governamental e universidades, por exemplo), ou em setores da sociedade civil organizada.^{11,12} Tal situação continuou mesmo após a notificação dos primeiros casos de AIDS no país. A exceção a esta regra foram os grupos *gays* que, alarmados com o que era descrito como “câncer gay” e “praga gay” e com a onda de preconceito e discriminação que estes rótulos implicavam, mobilizaram-se para produzir e divulgar informações sobre aquela nova doença.¹² No Brasil um tempo se passou até que integrantes de outros movimentos sociais –como o movimento feminista, por exemplo^{13,14}– vissem na AIDS uma causa a ser somada às suas agendas de trabalho.

Além de ver o surgimento dos primeiros casos de AIDS no país, os anos 80 no Brasil foram conturbados pela volta da democracia, depois de quase 20 anos de um regime militar. Para a área da saúde foi também um período de grande transformação, com a promulgação, em 1988, de uma nova Constituição, que criou o Sistema Único de Saúde (SUS), e que assegurou que é dever do Estado prover saúde ao cidadão.¹⁵ Não vou desenvolver este ponto neste artigo, mas a implantação do SUS foi da maior importância para o programa de AIDS nas áreas de assistência e tratamento.⁸ Há, por exemplo, quem considere que o SUS é o maior programa de inclusão social no Brasil, podendo ser considerada a única política pública brasileira realmente universal e igualitária.¹⁶

Os anos 80 foram também marcantes no Brasil no sentido de estabelecer uma agenda de enfrentamento da epidemia de HIV/AIDS,¹⁷ onde podem ser destacados os seguintes pontos: o trabalho pioneiro realizado por grupos *gays*, entre 1982 e 1983; a criação, em São Paulo, em 1983, do primeiro programa governamental brasileiro de AIDS;¹⁸ a fundação em São Paulo, em 1985, da primeira ONG dedicada exclusivamente à AIDS, sendo que nesse mesmo ano foi estabelecido, no nível federal, um programa nacional de AIDS; a fundação no Rio de Janeiro, em 1986, da Associação Brasileira Interdisciplinar de AIDS (ABIA) que, por meio de suas ações, colocou a “AIDS brasileira”¹⁹ no cenário internacional; ainda em 1986 a AIDS passa a ser uma doença de notificação

compulsória no país; em 1988 tem início a distribuição de AZT, por meio do sistema público de saúde,²⁰⁻²² ano também no qual o país tem a sua primeira campanha nacional de AIDS, assim como é criado o Centro de Orientação e Apoio Sorológico (COAS), atual Centro de Testagem e Aconselhamento (CTA), onde as pessoas podem receber aconselhamento e teste gratuito para o HIV. Em 2003 mais de 300 CTAs estavam em funcionamento;²³ e a fundação, em 1989, no Rio de Janeiro, do primeiro Grupo Pela VIDA (Valorização, Integração e Dignidade do Doente de AIDS), que trouxe à tona a voz das pessoas vivendo com HIV/AIDS no país.^{24,25}

Dos pontos descritos acima, ficam as primeiras lições do assim chamado modelo brasileiro de resposta para a epidemia de HIV/AIDS: a importância da mobilização da sociedade civil e a expansão desta mobilização ao longo dos anos; o envolvimento e participação das pessoas com HIV/AIDS; a ação de setores governamentais responsáveis pela elaboração de políticas públicas de saúde; e as pesquisas e grupos de trabalho iniciados em universidades.^{26,27} É interessante destacar que, ao mesmo tempo que a resposta governamental brasileira foi na época vista como lenta, analisada hoje, depois de duas décadas e em comparação com outros países, é possível observar que diversas ações –como as acima enumeradas– foram iniciadas nos anos 80. Isto é, a resposta brasileira à epidemia foi iniciada precocemente, o que determinou o atual sucesso que lhe é creditado nos dias de hoje.

Mas é na década de 90 que a resposta brasileira para a AIDS começa a firmar as suas principais diferenças em relação às respostas de outros países. A assinatura em novembro de 1996 da Lei número 9.313, que garante a distribuição universal e gratuita de medicamentos para AIDS via o sistema público de saúde,²⁸ e a introdução, neste mesmo ano, da *Highly Active Antiretroviral Therapy* (HAART), coloca a resposta brasileira para a epidemia em um novo patamar e representa um avanço, em termos globais, para as políticas públicas de saúde (para informações sobre acesso a medicamentos em HIV/AIDS na América Latina: <http://www.paho.org/Spanish/AD/FCH/Al/acceso-arv-05.pdf>. Acessado em 15 Out 2003). E este é o mesmo país que havia passado, como outros países da América Latina, por uma ditadura militar, vários planos econômicos, altas taxas de inflação e desemprego e, em 1992, pelo impeachment de um presidente da República. Mas, ao mesmo tempo que cumpre destacar a excepcionalidade, deve ser lembrado que a distribuição de medicamentos gratuitos faz parte de uma política nacional de medicamentos onde os anti-retrovirais (ARVs) –cuja compra é centralizada pelo Ministério da Saúde (MS)– são classificados como “medicamentos estratégicos”, ou seja, medicamentos que são comprados pelo governo federal.^{3,29,30}

Outro ponto relevante é que no Brasil os medicamentos, seja a sua produção ou distribuição, faz parte da agenda nacional desde a década de 70, quando foi criada a Central Única de Medicamentos (CEME). A CEME teve as atividades encerradas em 1997 sendo que algumas das suas funções foram realocadas em outros órgãos do MS.³¹ Ainda neste período –basicamente de 1971 até 1996– como destacado por alguns autores, o Brasil não reconhece nenhum tipo de patente farmacêutica, seja de processos ou de produtos.³² Esta situação se reverte em 1996, ano que o Brasil adere aos termos do acordo internacional sobre propriedade intelectual da Organização Mundial do Comércio (TRIPS, *Trade-related Aspects of Intellectual Property Rights*), aprovando a Lei número 9.279.³³ Os sete ARVs atualmente produzidos no Brasil por laboratórios públicos e privados³² são aqueles anteriores a assinatura da Lei 9.279; os demais ARVs distribuídos no país estão sob patente de companhias farmacêuticas internacionais.³² Também em 1996, como mencionado acima, o Congresso Nacional aprova a lei que garante a implantação do programa de acesso gratuito aos medicamentos para a AIDS.²⁸

Neste sentido, o Brasil termina a década de 90, no que diz respeito à epidemia de HIV/AIDS, com um acúmulo de conquistas, que são o resultado de várias lutas por parte da sociedade civil, do comprometimento de setores do governo assim como demonstrando o aprimoramento das áreas de assistência e tratamento para as pessoas com HIV/AIDS.⁸ Em 2003, no que diz respeito à medicamentos, mais um desdobramento vem se somar aos acima mencionados. O país está para instalar “farmácias populares”, que serão gerenciadas pelo governo e que, segundo

o anunciado, terão medicamentos com preços até nove vezes mais baratos do que nas farmácias convencionais.³⁴ É apontado que existem no Brasil 58 000 drogarias da rede privada que geram por ano, para o mercado brasileiro de medicamentos, US\$ 10 bilhões.³⁵ A mesma matéria comenta que em 2002 o SUS teria gasto três bilhões de reais em medicamentos. Outro projeto inovador que visa baratear os custos de um insumo para a atividades de prevenção em DST/HIV/AIDS, é a construção, no Acre (Região Norte do Brasil), de uma fábrica pública de preservativo;³⁶ estudos sobre a viabilidade econômica desta iniciativa estão sendo conduzidos.

Segundo o Programa Nacional de DST/AIDS (PN DST/AIDS), o que tornou viável a implementação da política brasileira de acesso aos medicamentos foi a produção local de ARVs;³⁷ em 2002, dos 15 ARVs utilizados no país, sete estavam sendo produzidos localmente.³⁸ Esta faceta do programa brasileiro de AIDS coloca o país em uma posição de destaque no cenário internacional. Outros países com uma grande capacidade tecnológica para a produção de medicamentos são a China e a Índia e, sobretudo este último, com uma produção de ARVs reconhecida internacionalmente, tanto pela qualidade, quanto pelos baixos preços. Mas, ao contrário do Brasil, esses países, com taxas explosivas de infecção pelo HIV,³⁹⁻⁴¹ não têm um programa de distribuição gratuita e universal de medicamentos para AIDS e a produção é para a venda no mercado externo.

No caso brasileiro, o país possui a capacidade tecnológica que permite a produção de medicamentos genérico e similar^{3,30,32} (a Lei número 9.787, que estabelece no Brasil o medicamento genérico, menciona as distinções entre os medicamentos genérico, similar e de referência).⁴² Uma outra característica é que esta produção é composta por laboratórios públicos e privados. Por exemplo, em 2002, nove laboratórios públicos e 19 privados estavam registrados na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para a produção de ARVs.³² A ANVISA tem, dentre suas atribuições, a fiscalização dos medicamentos no Brasil, o que inclui desde o registro obrigatório dos produtos que serão vendidos até a forma como serão comercializados. O órgão define sua missão como a de "proteger e promover a saúde da população, garantindo a segurança sanitária de produtos e serviços e participando da construção de seu acesso" (<http://www.anvisa.gov.br>. Acessado em 29 Set 2003). Informação sobre medicamento genérico no Brasil pode ser encontrada no *site* da ANVISA: <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/genericos/index.htm> (acessado em 15 Out 2003). Outra característica da política brasileira de medicamentos é que aqueles classificados como "essenciais", ou seja, que são "considerados básicos e indispensáveis para atender a maioria dos problemas de saúde da população",²⁹ têm seus preços fiscalizados e controlados pelo governo e integram a Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME), lista continuamente atualizada pelo MS.²⁹ Em Junho de 2003, nova medida foi criada para regular o mercado farmacêutico brasileiro, sendo instituída a Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED), composta por representantes dos Ministérios da Saúde, Justiça, Fazenda e Casa Civil.⁴³

Além da importância da mobilização comunitária o componente do modelo brasileiro acima mencionado, isto é, a produção local de ARVs, é marcado por algumas características, tais como: a vontade política em tornar o acesso a medicamentos para AIDS uma política pública de saúde; o comprometimento orçamentário para viabilizar esta política; uma divisão de responsabilidades e de recursos financeiros entre os governos federal, estadual e municipal (para informações ver: www.aids.gov.br/final/tratamento/politicas/pactuacao.htm, acessado em 17 Out 2003); e o investimento na produção local de medicamentos. Essa parte do modelo brasileiro poucos países podem, na íntegra, desenvolver localmente, sobretudo os países com escassos recursos financeiros e humanos para investir na área de saúde. No caso do Brasil, pelos indicadores de desenvolvimento do Banco Mundial, ele é considerado upper middle income country.⁴⁴ Mas, o que os países tiraram como lição dessa parte do modelo brasileiro – e no nível governamental esta foi uma estratégia muito bem orquestrada nos fóruns internacionais, sobretudo entre 2001 e 2002, pelo MS em parceria com o Ministério das Relações Exteriores do Brasil – foi a noção de que a saúde é um direito do cidadão e que o Estado tem o dever de fazer tudo o que está ao seu alcance para assegurar este direito. É este direito que o Brasil vem defendendo em fóruns internacionais e nacionais, aqui incluindo tanto a sociedade civil quanto o governo.^{1,2}

Conclusão

De 1980 até dezembro de 2002, os casos de AIDS acumulados no Brasil somam 257 780, sendo 185 061 masculinos e 72 719 femininos; deste total, aproximadamente 44% já foram a óbito.⁴⁵ A estimativa de pessoas vivendo com HIV no país está em torno de 600 000³⁸ –sendo que dessas em torno de 200 000 conhecem seu status sorológico e estão em tratamento no serviço público de saúde sendo que, em 2003, mais de 130 000 estariam usando HAART.⁴⁶ Tais números, no que diz respeito ao fornecimento dos medicamentos, colocam o Brasil em uma posição privilegiada no tocante ao seu programa de AIDS,⁴⁷ assim como apontam os desafios para a continuidade desta política. Entre esses, salientamos: as pressões orçamentárias internas; o desenvolvimento de estratégias efetivas para continuar reduzindo os preços dos ARVs; e mecanismos para garantir que as pessoas pobres, que estão cada vez mais sendo infectadas pelo HIV, tenham acesso não somente à informação e insumos, como preservativo, mas também ao sistema público de saúde e, caso necessitem, recebam assistência e tratamento.

Em 2003, talvez para responder a alguns desses desafios, o PN DST/AIDS lançou a campanha "Fique Sabendo" que, segundo o que foi noticiado na imprensa, tinha como principal objetivo alcançar aquelas 400 000 pessoas (como mencionado acima) que ainda não conhecem seu *status* sorológico para o HIV.⁴⁸ Segundo o PN DST/AIDS são realizados 1.8 milhão de testes anti-AIDS por ano no Brasil –sendo que 30% da população brasileira já fez o teste– e a meta é passar para 4.5 milhões.⁴⁶ Outra medida foi tomada em Setembro de 2003 onde, por meio de um Decreto Presidencial, o governo brasileiro estabeleceu um instrumento jurídico que abre a possibilidade de importação de medicamentos genéricos.⁴⁹ No que diz respeito aos medicamentos para AIDS, a importação seria, sobretudo, de três ARVs –Nelfinavir, Lopinavir e Efavirenz. Segundo o MS estes medicamentos estariam consumindo 63% do seu

ARVs distribuídos no Brasil pelo Ministério da Saúde em 2002.^{8**}

Didanosine (ddl)*	Abacavir	Nevirapine*
Zalcitabine (ddC)*	Indinavir*	Delavirdine
Zidovudine (ZDV)*	Ritonavir	Efavirenz
Lamivudine (3TC)*	Nelfinavir	Saquinavir
Stavudine (d4T)*	Amprenavir	Lopinavir/r

* Produzido por laboratórios brasileiros públicos e privados.

** Em Setembro de 2003 mais um medicamento passou a ser distribuído no Brasil, tenofovir.

orçamento para a compra de ARVs sendo que as negociações com os laboratórios que produzem as citadas drogas não ofereceram uma expressiva redução dos preços que praticam.^{46,50}

Na virada dos anos 90 e entrando no século XXI, o Brasil conseguiu fazer o que há muito se buscava no enfrentamento da pandemia de HIV/AIDS: unir forças em torno de um objetivo comum tornando global uma política de saúde que se pensava local e, fazendo isto, recolocou as pessoas com HIV/AIDS no centro do debate para a implementação de políticas de prevenção e tratamento. Como consequência o Brasil, conhecido por suas desigualdades internas, tornou a equidade de acesso a tratamento um bem a ser alcançado na agenda global de saúde, mostrando que as políticas para AIDS –como outras experiências têm demonstrado^{51,52}– não precisam, para serem eficazes, fazer parte de um cenário sócio-político-econômico completamente perfeito. E, neste caso, o Brasil é um excelente modelo. Uma das lições que também é possível tirar da resposta brasileira para a epidemia de HIV/AIDS é que esta resposta, que muitos vêem agora como modelo, seguiu o processo de democratização e reconstrução do país, em uma trajetória que ainda precisa implementar mais ações para a promoção de justiça social, cidadania e equidade para grande parte da população brasileira, até agora marcada por um processo histórico de exclusão social.

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



Más información en www.siicsalud.com

Prevalencia de disfunción sistólica en pacientes con enfermedades vasculares

University of North Carolina at Chapel Hill, Chapel Hill, EE.UU.



Artículo breve escrito por el autor para la edición en papel. El artículo amplio se publica en SIIC En Internet: www.siicsalud.com/des/des042/05223007.htm



Robert V. Kelly, Columnista Experto de SIIC
MD, Fellow in Interventional and Research Cardiology, Division of Cardiology, University of North Carolina at Chapel Hill, Chapel Hill, EE.UU.

Página del autor: www.siicsalud.com/dato/dat042/05223007a.htm

Abstract

Left ventricular systolic dysfunction (LVSD) is both common and treatable. These patients ought to be identified. A cost effective way to detect LVSD patients who would normally be missed might be to screen patients who present to hospital with their first noncardiac vascular event i.e. their first stroke, their first transient ischemic attack (TIA) or new onset of peripheral vascular disease (PVD). A consecutive series of 255 stroke, TIA and PVD patients aged between 45 and 86 years were identified at their first noncardiac vascular presentation to hospital. Age and gender matched controls (202) were recruited from family practice. Each patient underwent a history, physical examination, echocardiography and a 12 lead ECG. LVSD was defined as LVEF \leq 40%. LV dysfunction was found in 28% of vascular patients compared with 5.5% of age and gender-matched controls. Almost two thirds of LVSD patients were asymptomatic. LVSD is more common in stroke, TIA and PVD patients than in the general population. Our findings would suggest that there is enough LVSD in such patients to warrant routine screening. Future studies should consider whether screening for LVSD in these patients would reduce high rate of cardiac death.

Artículo completo en inglés: www.siicsalud.com/des/des042/05223007i.htm

Introducción

Del 0.4% al 2% de la población general padece insuficiencia cardíaca sintomática; este índice se incrementa a medida que la población envejece.¹ En Sudamérica, la insuficiencia cardíaca sistólica es un problema sanitario creciente, especialmente entre las mujeres, y es probable que se convierta en un tema de salud de gran importancia, como sucede actualmente en Europa y América del Norte.^{2,3}

La disfunción sistólica del ventrículo izquierdo asintomática (DSVIa) es actualmente reconocida como precursora de la insuficiencia cardíaca sistólica. Con el objeto de reducir la incidencia o posponer sustancialmente la aparición de la insuficiencia cardíaca y sus consecuencias, o para lograr ambos objetivos a la vez, necesitamos identificar y tratar la DSVIa.⁴ Lineamientos recientes de la *American Heart Association* y el *American College of Cardiology* (AHA/ACC) abogan por la identificación y el tratamiento de estos pacientes, sintomáticos y asintomáticos, con infarto de miocardio (IAM) o sin él, mediante los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y los betabloqueantes.⁵ Esto es extremadamente importante porque los pacientes con DSVI con historia de IAM o sin ella presentan, en ausencia de tratamiento, riesgo aumentado comparable en cuanto a insuficiencia cardíaca crónica sintomática y tienen riesgo elevado de muerte prematura de origen cardíaco.^{6,7}

Ensayos aleatorios controlados establecieron que el tratamiento con IECA en pacientes seleccionados con DSVIa puede diferir o

Resumen

La disfunción sistólica del ventrículo izquierdo (DSVI) es tan frecuente como tratable. Entonces, deberíamos identificar estos pacientes. Una manera rentable de detectar los enfermos con DSVI que habitualmente se pasarían por alto podría ser la pesquisa de los pacientes que se presentan en el hospital por un primer episodio vascular no cardíaco, por ejemplo, su primer accidente cerebro vascular (ACV), accidente isquémico transitorio (AIT) o un nuevo episodio de enfermedad vascular periférica (EVP). Pacientes pertenecientes a una serie consecutiva de 255 enfermos con ACV, AIT y EVP, de entre 45 y 86 años, fueron identificados en su primer ingreso en el hospital por patología vascular no cardíaca. Además, se convocaron 202 controles equiparables por edad y sexo provenientes del servicio de medicina familiar. A cada paciente se le realizó historia clínica, examen físico, ecocardiografía y a 12 se les efectuó ECG. La DSVI fue definida como una fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) igual o menor del 40%. Se encontró disfunción del ventrículo izquierdo (VI) en 28% de los pacientes vasculares, en comparación con 5.5% de los controles equiparados por edad y sexo. Casi dos tercios de los pacientes con DSVI eran asintomáticos. La DSVI es más común en los pacientes con antecedentes de ACV, AIT y EVP que en la población general. Nuestros hallazgos sugieren que la incidencia de DSVI en este tipo de pacientes justifica efectuar una pesquisa de rutina. Futuros estudios deben considerar si la pesquisa de DSVI en estos pacientes podrá reducir el alto índice de fallecimiento por causas cardíacas.

prevenir la aparición de insuficiencia cardíaca sintomática.⁸⁻¹⁰ El ensayo de prevención SOLVD (*Studies of Left Ventricular Dysfunction Treatment Trial*) mostró que existe beneficio persistente en relación con la mortalidad mediante el tratamiento con IECA en los pacientes con DSVI sostenida, con curvas de supervivencia aún divergentes luego de 12 años de tratamiento, a favor del enalapril.¹⁰ Ensayos aleatorizados recientes con betabloqueantes, como el Capricorn (*Carvedilol Post-Infarct Survival Control in LV Dysfunction Study*) sugieren un beneficio similar en la supervivencia para los pacientes con DSVIa (reducción del 23% de la mortalidad por todas las causas, 25% de reducción de la mortalidad de origen cardíaco y 29% de reducción del riesgo de IAM, fatal o no fatal) en tratamiento con carvedilol.¹¹ Además, el ensayo Carmen (*Carvedilol ACE-Inhibitor Remodeling Mild CHF Evaluation Trial*) mostró recientemente que el carvedilol, solo o en combinación con enalapril, fue más efectivo que el enalapril solo para reducir las dimensiones del VI en los pacientes con insuficiencia cardíaca clases I o II de la *New York Heart Association* (NYHA).¹² Más aun, nuevas terapias como la eplerenona, la terapia de resincronización cardíaca y los desfibriladores cardíacos implantables también demostraron ser beneficiosas para los pacientes con DSVI.¹³⁻¹⁵

En estudios realizados en la población general, la DSVI se encuentra en 2% al 12% de los pacientes; de ellos, más de los dos tercios son asintomáticos.¹⁶ Por lo tanto, es difícil diagnosticar clínicamente la DSVI. Una pesquisa en la población general debería incluir una gran cantidad de pacientes como para hacer de ello una práctica rentable. Podrían intentarse pesquisas más selectivas mediante la identificación de los pacientes de alto riesgo, más propensos a tener DSVI. Los pacientes que ingresan en el hospital por primera vez sin antecedentes de enfermedad cardiovascular, por ejemplo, con un primer episodio de ACV o de accidente isquémico transitorio, pueden representar un grupo de pacientes en quienes se justifica la pesquisa de DSVI. En realidad, datos provenientes de series quirúrgicas de endarterectomías de carótida realizadas en la Cleveland Clinic sugieren que la prevalencia de

Participó en la investigación: Allan D. Struthers, MD, FRCP. Department of Cardiovascular Pharmacology, University of Dundee, Ninewells Hospital, Dundee, Escocia, Reino Unido.

Recepción: 18/6/2004 - Aprobación: 15/9/2004

Enviar correspondencia a: Dr. Robert V. Kelly, MD MRCPI. Division of Cardiology, University of North Carolina at Chapel Hill, Cardiac Catheterization laboratory, 100 Manning Drive, CB 7075, North Carolina, 27514, EE.UU.

DSVI en estos pacientes podría estar en un orden del 16% al 68%.¹⁷ Se ha sugerido una prevalencia similar de DSVI entre los pacientes sometidos a cirugía por EVP.¹⁸ Desgraciadamente, estos datos fueron tomados de registros en bases de datos y de series quirúrgicas pequeñas y están muy distorsionados porque potencialmente se excluyen los pacientes con disfunción del VI de la práctica de estudios invasivos.

Es sumamente importante establecer la prevalencia de la DSVI entre los pacientes vasculares, especialmente porque esos pacientes podrían representar una población en la cual la pesquisa de DSVI tratable sería muy rentable. Más aun, es sabido que esos pacientes tienen riesgo incrementado de fallecer por causas cardíacas; con el establecimiento de terapias con IECA y beta-bloqueantes, que reducen este riesgo, la pesquisa podría representar una oportunidad ideal para identificar esos pacientes y un modo económico de reducir su elevado índice de muerte temprana.

En América del Sur, las enfermedades coronarias y vasculares son la causa número uno de mortalidad y están fuertemente asociadas con la adopción progresiva de las pautas occidentales de alimentación, el hábito de fumar y la hiperlipidemia.^{19,20} En tanto se reconoce que la miocardiopatía dilatada y la enfermedad de Chagas son causas más frecuentes de insuficiencia cardíaca en comparación con los países del hemisferio norte, es más probable que la mayoría de las disfunciones del VI que actualmente se identifican en América del Sur estén asociadas con patrones de enfermedad coronaria y vascular similares a los que se identifican en los centros europeos y estadounidenses que tratan insuficiencia cardíaca.

Comunicamos un ensayo epidemiológico realizado en el Reino Unido, que mediante la utilización de electrocardiografía bidimensional estableció la prevalencia y las características clínicas de la DSVI en los pacientes que ingresaban en el hospital por su primer evento de ACV, AIT o ante un nuevo episodio de EVP; comparamos además a estos pacientes con controles equiparables en cuanto a edad y sexo, que habían sido convocados de la población de pacientes de la práctica de medicina familiar.

Métodos

Población de estudio

Identificamos 400 pacientes que habían sido remitidos al Ninewells Hospital (Escocia, Reino Unido) por su primer ACV, AIT o un nuevo episodio de EVP. Cada paciente fue comparado con un paciente control equiparado en cuanto a edad y sexo, seleccionado entre la población de enfermos de la práctica de medicina familiar. Todos los pacientes dieron su consentimiento informado por escrito. El comité de ética local de Tayside aprobó este estudio.

Los pacientes con ACV o AIT fueron identificados entre los que habían sido remitidos al hospital o al laboratorio vascular para la evaluación ecográfica de la carótida. Los pacientes con ACV debían presentar prueba objetiva de su diagnóstico así como hallazgos confirmatorios en las imágenes de TC. Los pacientes con signos y síntomas vagos, como mareos o sensaciones de extrañeza fueron excluidos del estudio. Los pacientes con EVP se identificaron por un nuevo episodio de claudicación intermitente combinado con un índice tobillo/brazo < 0.8 durante el reposo. Los pacientes convocados para este estudio fueron básicamente aquellos que se presentaron en el hospital por su primer evento no cardiológico; de todos modos, se permitió a los pacientes que habían sufrido un evento cardíaco previo –como IAM–, que formarían parte del estudio. Los controles fueron convocados entre los asistentes a la práctica de medicina familiar; se utilizó el análisis MEMO de la base de datos (una base de datos de la población validada de todos los residentes de Dundee que habían concurrido a su médico de familia en la región de Tayside, Escocia).²¹ Los controles fueron equiparados por edad y sexo solamente, por lo cual se permitía que hubieran sufrido un episodio cardíaco previo (IAM, etc.). Todo paciente con ACV, AIT o EVP previos fue excluido, tanto de la cohorte de casos como de la de controles.

A cada paciente se le realizó historia clínica, examen físico, ecocardiografía bidimensional y a 12 se les realizó electrocardiograma (ECG). En otro trabajo se presenta la descripción de estas investigaciones.²² Para los propósitos de este análisis, la DSVI se definió como sintomática ante la presencia de signos y síntomas de insuficiencia cardíaca de Framingham, a lo cual se suma una

fracción de eyección menor o igual al 40% en la ecocardiografía (FEVI \leq 40%); por lo tanto, la DSVI asintomática se definió como una FEVI menor o igual al 40% en la ecocardiografía en ausencia de signos y síntomas de insuficiencia cardíaca de Framingham.²³ La ecocardiografía fue realizada por un único operador (RK), que utilizó un equipo Sonos 2000 (Hewlett-Packard, California, EE.UU.). La FEVI fue medida y calculada mediante la utilización de la escala modificada de Simpson. Se repitió una muestra al azar de 50 ecocardiogramas, sin los primeros resultados a la vista, y 25 de ellos fueron analizados a ciego por un segundo operador. La variabilidad interobservador fue del 8% y la variabilidad para cada observador, del 8.9%.

La clasificación ECG se basó en definiciones estándar, como se describió previamente.²²

Análisis estadístico

Los datos fueron analizados mediante el programa estadístico STATA (X) (versión 5, 1997, Londres, RU). Los resultados se prepararon por separado para los pacientes vasculares y los controles. Los resultados que se presentan son los *odds ratios* univariados. Para la comparación de las proporciones entre los grupos se utilizó la prueba de chi cuadrado. El análisis multivariado se realizó mediante regresión logística luego de ajustar por edad y sexo. Las pruebas del modelo se realizaron mediante gráficos de varianza residual, de influencia y curvas de eficacia diagnóstica.

Resultados

Las características basales de los pacientes con afecciones vasculares y las de los controles se exhiben en la tabla 1. Hubo 245 hombres y 212 mujeres. Noventa y dos pacientes habían sufrido ACV; 85 habían padecido AIT, en tanto que 78 habían tenido un nuevo episodio de EVP. Contábamos con 202 controles equiparados en cuanto a edad y sexo. Los pacientes con enfermedad vascular fueron más propensos a tener historia de enfermedad cardíaca isquémica o IAM previo (27% vs. 16%), hipertensión arterial (48% vs. 35%), hiperlipidemia (42% vs. 14%) y a presentar fibrilación auricular (11% vs. 3.5%) en comparación con los controles equiparados por edad y sexo.

Un 28% de los pacientes con ACV, AIT o EVP presentaron DSVI, y también se encontró en 5.5% de los controles equiparados por edad y sexo. En la cohorte de pacientes con patología vascular, 28% de los pacientes con ACV, 26% de los enfermos con AIT y 31% de los portadores de EVP tuvieron DSVI. Los hombres con enfermedad vascular fueron más propensos a tener DSVI que las mujeres (20% vs. 9%). Un 56% de los pacientes con enfermedad vascular y un 65% de los controles comparables por edad y sexo presentaban DSVI asintomática.

Las características clínicas asociadas con la DSVI en todos los pacientes se exhiben en la tabla 2. Es notable que sólo 46% de los pacientes con DSVI vascular tuvieron historia de enfermedad cardíaca isquémica o IAM previo. La DSVI en los pacientes con patología vascular se asoció con historia de diabetes mellitus y enfermedad cardíaca isquémica. La hipertensión no se asoció con DSVI. En los controles la DSVI se asoció con la presencia de enfermedad cardíaca isquémica o con la combinación de enfermedad cardíaca isquémica e hipertensión.

Las anomalías ECG predefinidas fueron más comunes entre los pacientes con patología vascular y DSVI que entre aquellos con función normal del VI. Sin embargo, sólo en 14% de los pacientes vasculares con DSVI se observó fibrilación auricular, en comparación con 10% de pacientes equiparados con función normal del VI. Un ECG anormal o signos de isquemia en el ECG estuvieron fuertemente asociados con la presencia de DSVI tanto en los pacientes vasculares como en los controles no vasculares equiparados por edad y sexo ($p < 0.05$).

En la regresión logística multivariada, la historia de enfermedad isquémica cardíaca (*odds ratio* 2.37; intervalo de confianza del 95% [1.25-4.45], $p = 0.007$); diabetes mellitus (OR 2.46; 95% IC [1.07-5.61], $p = 0.033$) y ECG anormal (OR 3.56; 95% IC [1.77-7.2], $p = 0.0001$) se asociaron independientemente con DSVI en los pacientes con ACV, AIT o EVP. En los controles, la enfermedad cardíaca isquémica y un ECG anormal también se asociaron independientemente con DSVI, pero no sucedió lo mismo con la diabetes (figura 1). Estos factores permanecieron significativos para la presencia de DSVI a medida que la FEVI disminuía.

Tabla 1. Características basales de los pacientes con ACV (accidente cerebro vascular), AIT (accidente isquémico transitorio) y EVP (enfermedad vascular periférica) (pacientes vasculares), y de los controles equiparables por edad y sexo (pacientes control).

Características clínicas	Pacientes Vasculares [255]	Pacientes Control [202]
Edad en promedio (años)	68 ± 6	68 ± 6.7
Sexo femenino	43%	51%
Factores de riesgo		
IAM/ECl previos	27%	16%
Hipertensión	48%	35%
Diabetes	12%	5%
Hiperlipidemia	42%	14%
Tabaquismo	78%	69%
ACV	36%	0%
AIT	33%	0%
EVP	31%	0%
Fibrilación auricular	11%	3.5%
Tratamientos farmacológicos		
Inhibidor de la ECA	19%	12%
Diuréticos	24%	18%
Betabloqueantes	20%	15%

Discusión

Mostramos que los pacientes que se presentan en el hospital con ACV, AIT o nuevo episodio de EVP reciente tienen riesgo elevado de padecer DSVI. En realidad, la DSVI es cinco veces más frecuente en estos pacientes en comparación con los controles equiparables en cuanto a edad y sexo, que son representativos de la población general. Casi 60% de los pacientes con patología vascular y DSVI son asintomáticos, lo cual es similar a la naturaleza asintomática de la DSVI descrita en algunos estudios sobre la población general en el oeste de Escocia y el sur de Inglaterra.^{16,24} Debería tenerse en cuenta además que muchos pacientes con ACV o EVP no serán capaces de realizar ejercicio como para manifestar síntomas y ello podría incrementar la prevalencia de DSVI asintomática "oculta" entre estos pacientes.

En comparación con otros estudios publicados, identificamos un índice mucho más alto de DSVI en nuestros pacientes vasculares de alto riesgo comparados con los hallazgos obtenidos mediante la pesquisa en la población general.^{16,24} Es interesante advertir

Tabla 2. Comparación de los factores de riesgo entre los pacientes vasculares y los pacientes control, con DSVI o sin ella.

Factores de riesgo	Pacientes vasculares		Pacientes control	
	DSVI (28%)	VI normal (72%)	DSVI (5.5%)	VI normal (94.5%)
HTA	46%	48%	27%	36%
DM	21%	8.7%	27%	4%
ECl/IAM	46%	20%	91%	12%
ECl/HTA	74%	57%	100%	41%
FA	14%	10%	18%	3%
ECG anormal	82%	50%	91%	26%
ECG isquémico	64%	37%	82%	19%

HTA: hipertensión arterial; DM: diabetes mellitus; ECl: enfermedad cardíaca isquémica; FA: fibrilación auricular; ECG: electrocardiograma; IAM: infarto de miocardio.

que la prevalencia de DSVI en nuestros pacientes con ACV, AIT o EVP, fue aun mayor que la detectada en las clínicas de ecocardiografía en el Reino Unido, donde los pacientes en quienes se sospecha DSVI son remitidos por su médico de familia. La mayoría de estas clínicas ecocardiográficas informan una prevalencia de DSVI del 20% al 32% en poblaciones seleccionadas.²⁵ En pacientes tratados con diuréticos, la prevalencia de DSVI es generalmente cercana al 21%.

Importancia de la DSVI en la enfermedad vascular

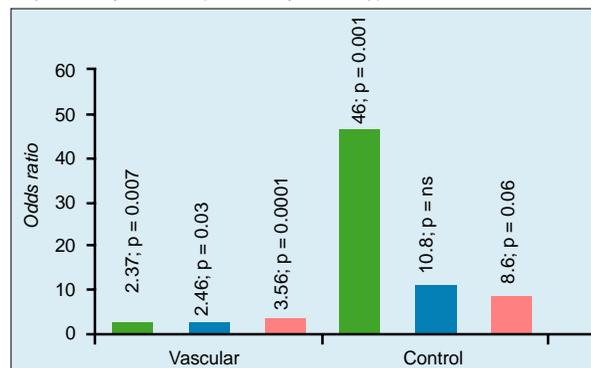
Los pacientes con enfermedad vascular tienen riesgo elevado de fallecer por una patología cardíaca subsecuente.²⁷ Se considera que su fallecimiento por causa cardíaca se debe a isquemia reciente, pero también es posible, en vista de nuestros resultados, que algunos de estos fallecimientos se deban a arritmia por DSVI; en tal caso, los betabloqueantes o incluso el tratamiento con desfibrilador podrían reducir el índice de fallecimientos de origen cardíaco en pacientes con DSVI asintomática. Más aun, los IECA podrían diferir o evitar la aparición o progresión de la insuficiencia cardíaca. En realidad, la combinación de

betabloqueantes con IECA podría ser más efectiva que un IECA solo.¹² Esto es realmente irónico, ya que luego de un episodio vascular no cardíológico, la práctica habitual consiste en optimizar el tratamiento de los factores de riesgo distantes, como la presión arterial o la colesterolemia, y todavía ignoramos si un factor de riesgo importante como la DSVI ya está presente. Esto es aún más curioso cuando uno considera que la DSVI es fácilmente detectable mediante ecocardiografía y es asimismo fácilmente tratable con betabloqueantes e IECA. Actualmente hay también suficiente evidencia como para considerar el empleo de eplerenona, la terapia mediante desfibriladores e incluso la terapia de resincronización cardíaca en los pacientes con DSVI.¹³⁻¹⁵

Podría argumentarse, considerando los protocolos HOPE, PROGRESS y EUROPA, que nuestros pacientes vasculares ya deberían estar en tratamiento con algún IECA y que los pacientes con antecedentes de IAM deberían estar tomando algún betabloqueante.²⁸⁻³¹ En realidad, menos de 40% de nuestros pacientes vasculares estaban recibiendo un IECA, un betabloqueante o una combinación de ambos. Además, más de la mitad de nuestros pacientes con DSVI no tenían historia previa de IAM. Más aun, existe la inquietud reciente de que las mujeres con DSVI asintomática podrían no beneficiarse en cuanto a la tasa de mortalidad mediante el tratamiento con algún IECA.³² Esto podría ser importante en los países sudamericanos, donde la prevalencia de la insuficiencia cardíaca parece estar incrementándose en la población femenina de edad avanzada. Entonces, es aun más importante identificar muchos de esos pacientes con el objeto de tratarlos con betabloqueantes e incluso considerar el papel de las terapias nuevas como la eplerenona o la terapia con desfibrilador.¹³⁻¹⁵

La identificación y el tratamiento precoz de los pacientes con DSVI también ofrece la oportunidad de prevenir la aparición de enfermedades asociadas como la diabetes mellitus y la fibrilación auricular, trastornos que por sí mismos se asocian con peor pronóstico.^{33,34} Otro argumento interesante para el diagnóstico y tratamiento de la DSVI en pacientes con patología vascular ante su primer ingreso en el hospital es que un diagnóstico realizado en el momento del primer contacto con el hospital ofrece la posibilidad de mejorar la adaptabilidad del paciente al tratamiento, si se compara con los resultados obtenidos en algunos de estos pacientes mediante su diagnóstico y tratamiento ambulatorio.³⁵ Más aun, la hospitalización así como la presentación de dos motivos de tratamiento (la enfermedad vascular y la disfunción del VI) podrían alentar a más médicos para la implementación de un tratamiento en estos pacientes, especialmente en el caso de los betabloqueantes.³⁵

Figura 1. Análisis de regresión logística multivariado de los factores de riesgo para disfunción sistólica del ventrículo izquierdo (fracción de eyección ≤ 40%) en pacientes y controles (odds ratio y valor de p).



Factor de Riesgo	Factores de Riesgo de DSVI	
	Pacientes Vasculares	Controles
	OR; (95% IC); valor p	OR; (95% IC); valor p
ECI/ IAM	2.37; (1.26 - 4.45) p = 0.007	46; (4.5 - 451) p = 0.001
ECG anormal	3.56; (1.77 - 2.00) p = 0.0001	8.6; (0.92 - 80) p = 0.06
Diabetes	2.46; (1.07 - 5.61) p = 0.033	10.8; (0.56 - 203) p = ns

¿Deberíamos pesquisar a los pacientes vasculares para detectar DSVI?

Claramente existe un mayor índice de DSVI entre los pacientes con patología vascular comparados con los controles, lo cual sugiere que la pesquisa sistemática de DSVI debería considerarse. Publicaciones recientes sugieren que la pesquisa en un grupo seleccionado de pacientes (por ejemplo, pacientes de edad avanzada o con antecedentes de IAM) o en la población general podría ser rentable.³⁶⁻³⁸ Si los costos representan un impedimento, la pesquisa previa de los pacientes con DSVI mediante la selección de grupos de enfermos vasculares, por ejemplo aquellos con ECG anormal o historia de enfermedad isquémica cardíaca parecería ser más rentable. Recientemente encontramos que el método más sensible para detectar DSVI en nuestros pacientes fue la ecocardiografía, porque una pesquisa previa mediante ECG o la historia clínica carece de especificidad y de valor predictivo negativo. En realidad, la detección de DSVI en esos pacientes mediante una estrategia de pesquisa por ecocardiografía tiende a ser más rentable que si se emplea una pesquisa previa de rutina por medio de ECG. Estamos actualmente evaluando el péptido natriurético cerebral (PNC) como instrumento de pesquisa para la detección de DSVI en pacientes con patología vascular. En el análisis inicial, el PNC apareció significativamente elevado en pacientes con patología vascular y DSVI, comparado con los controles equiparados por edad y sexo, aunque los niveles de PNC en nuestra población de pacientes parecían carecer de especificidad, posiblemente debido a las patologías asociadas que son frecuentes en los pacientes vasculares. Notablemente, la presencia de fibrilación auricular, hipertrofia del ventrículo

izquierdo (HVI) y la influencia de algunos fármacos (p. ej.: diuréticos), parecen reducir la sensibilidad y especificidad del PNC como herramienta de pesquisa de una DSVI en nuestros pacientes vasculares.³⁹ Algunos estudios en pacientes con angina estable también han mostrado que el PNC no es útil para la detección de DSVI, la cual también podría estar causada por patologías con riesgo también elevado como la HVI, la isquemia y la disfunción diastólica.⁴⁰ En este momento creemos que la ecografía es la herramienta de pesquisa óptima y el método más rentable para la detección de DSVI en pacientes con ACV, AIT y EVP. Claramente se necesitan nuevos estudios para evaluar el efecto del tratamiento en los pacientes con patología vascular y DSVI asintomática; asimismo es necesario comprender mejor el valor de una pesquisa previa en las poblaciones de pacientes de alto riesgo. Más aun, la rentabilidad de los equipos de ecocardiografía potencialmente menos costosos, como el ecocardiógrafo portable, debe ser comparada con la de los instrumentos de ecocardiografía tradicionales.⁴¹ Los hallazgos de nuestro estudio actual sugieren que muchos fallecimientos de origen cardíaco podrían evitarse mediante la identificación y el tratamiento adecuado de la DSVI en los pacientes con un primer ACV, AIT o un nuevo episodio de EVP.

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



Más información en www.siicsalud.com

Tratamiento quirúrgico de la colitis ulcerativa crónica inespecífica

Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS, México DF, México



Artículo breve escrito por el autor para la edición en papel. El artículo amplio se publica en SIIC En Internet: www.siicsalud.com/des/des042/05304019a.htm



Paulino M. Hernández-Magro, Columnista Experto de SIIC Médico de Base, Servicio de Cirugía de Colon y Recto, Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI. IMSS. México DF, México

Página del autor: www.siicsalud.com/dato/dat042/05304019a.htm

Resumen

El tratamiento de la colitis ulcerativa depende de la fase clínica de la enfermedad. El objetivo del estudio es evaluar las indicaciones quirúrgicas y resultados mediatos y a largo plazo. El estudio es retrospectivo, descriptivo y transversal. Se revisaron los expedientes de pacientes sometidos a cirugía por colitis ulcerativa crónica inespecífica en nuestro servicio en el período de marzo de 1996 a marzo de 2004. Fueron 39 pacientes, 17 masculinos y 22 femeninos, edad de 21 a 72 años. La principal indicación fue falta de respuesta al tratamiento médico (58.9%). Los procedimientos quirúrgicos realizados fueron: colectomía subtotal, 1 paciente; proctocolectomía interesfinteriana con ileostomía terminal, 10; proctectomía interesfinteriana con ileostomía terminal, 6; anastomosis ileorrectal, 3 pacientes; proctocolectomía con reservorio ileoanal en "J", 13, y proctectomía con reservorio ileoanal en "J", 6 pacientes. Se presentaron complicaciones menores en 8 pacientes, la mayoría tratadas médicamente. El seguimiento fue de hasta 8 años. La colitis ulcerativa tiene indicaciones quirúrgicas precisas y se recomienda consulta quirúrgica temprana. El reservorio ileoanal es considerado el procedimiento estándar, erradica la enfermedad, impide el desarrollo de neoplasias colorrectales y de manifestaciones extracolónicas permanentes y preserva la continencia.

Introducción

El término enfermedad inflamatoria intestinal es utilizado para describir dos condiciones de etiología indeterminada: la

Participaron en la investigación: Eduardo Villanueva Sáenz, Cirujía General y Coloproctología, Profesor Titular de Coloproctología; Javier Pérez Aguirre, Cirujano General, Residente de 6º Año Subespecialidad en Coloproctología; Juan Pablo Peña Ruiz-Esparza, Cirujano General y Coloproctólogo, Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS, México DF, México.

Recepción: 10/5/2004 - Aprobación: 14/3/2005

Enviar correspondencia a: Dr. Paulino Martínez Hernández-Magro. Azucenas No. 137. Col. Rosa Linda I. C.P. 38060. Celaya Gto. México.

colitis ulcerativa crónica inespecífica (CUCI) y la enfermedad de Crohn. La colitis ulcerativa es una enfermedad inflamatoria crónica, con una incidencia aproximada de 5 por 100 000 personas por año en Europa y Estados Unidos, es más común en pacientes de raza blanca, población judía y de países occidentales, afecta con frecuencia bimodal a pacientes de 20 a 30 años y el segundo pico después de los 50 años. Se sugiere una causa ambiental, sin embargo los esfuerzos para identificar el agente etiológico fracasaron, las dos áreas de investigación continúan siendo la inmunológica y la infectológica.

El tratamiento difiere de acuerdo con la fase clínica de la enfermedad, en un inicio es médico, incluye modificaciones

dietéticas y fármacos como mesalazina, esteroides (prednisona, budesonida, etc.) y en casos muy seleccionados terapia inmunosupresora. El tratamiento quirúrgico está indicado cuando existe fracaso del tratamiento médico, manifestaciones extracolónicas intolerables, megacolon tóxico, estenosis, displasia o degeneración maligna, raramente hemorragia y, en niños y adultos jóvenes, retraso en el crecimiento. El propósito de este artículo es evaluar las indicaciones quirúrgicas, el tipo de procedimiento quirúrgico realizado y determinar los resultados mediatos y a largo plazo en pacientes con CUCI intervenidos quirúrgicamente en un servicio de cirugía colorrectal.

Material y métodos

Estudio retrospectivo, descriptivo y transversal. Se revisaron los expedientes de todos los pacientes sometidos a tratamiento quirúrgico por CUCI en el Servicio de Colon y Recto del Hospital de Especialidades del CMN SXXI, en el período de marzo de 1996 a marzo de 2004. De todos los pacientes se obtuvieron datos demográficos, tiempo de evolución con CUCI, duración de tratamiento médico, tratamientos quirúrgicos previos por CUCI, indicaciones para tratamiento quirúrgico, tipo de tratamiento quirúrgico, evolución posoperatoria (de acuerdo con complicaciones relacionadas con el procedimiento y mortalidad) y satisfacción personal con el procedimiento quirúrgico de acuerdo con la escala de calidad de vida de Karnofsky en los pacientes con reconstrucción por medio de un reservorio ileoanal. El seguimiento se realizó en la consulta externa del hospital una vez que los pacientes fueron dados de alta.

Resultados

En el servicio tenemos 136 pacientes en control por CUCI, corroborada por histología; la mayoría con respuesta adecuada al tratamiento médico. Se obtuvieron los datos de 39 pacientes que requirieron cirugía, de los cuales 22 eran de sexo femenino (56.4%) y 17 de sexo masculino (43.5%). Con edades de 21 a 72 años, media de 42 años. El tiempo de evolución con CUCI a partir de su diagnóstico, varió de 2 a 10 años, todos los pacientes recibieron tratamiento médico previo a cirugía durante períodos de 6 meses a 9 años, la indicación del tratamiento quirúrgico fue, en 23 pacientes (58.9%), fracaso de la respuesta al tratamiento médico, la cual se definió como presencia de actividad de CUCI a pesar de dosis máximas de mesalazina (6 g al día) y esteroides (más de 20 mg de prednisona al día) (figura 1); en 12 pacientes la indicación fue reactivación del remanente rectal por cirugía previa incompleta (30.7%), los cuales habían sido sometidos a colectomía subtotal (en otros servicios); 3 pacientes (7.6%) que deseaban tener integridad gastrointestinal, con colectomía subtotal e ileostomía terminal, sin actividad en remanente rectal por más de 4 años, y un paciente con colon tóxico que requirió cirugía de urgencia (2.5%). La extensión de la enfermedad fue principalmente de tipo pancolitis (tabla 1).

Los procedimientos quirúrgicos realizados fueron: colectomía subtotal más ileostomía terminal de urgencia en el paciente que desarrolló colon tóxico; proctocolectomía interesfintérica con ileostomía terminal, en 10 pacientes;

proctectomía interesfinteriana más ileostomía terminal, en 6 (en los cuales se demostró alteración de la función esfinteriana por medio de ultrasonido endoanal y electromiografía); anastomosis ileorrectal, en 3 pacientes; proctocolectomía (figura 2) con reservorio ileoanal en "J", en 13 pacientes, y proctectomía con reservorio ileoanal en "J", en 6 pacientes.

Figura 2. Pieza quirúrgica. Proctocolectomía total.



Figura 1. Imagen endoscópica, colitis ulcerativa activa, presencia de pseudopólipos.

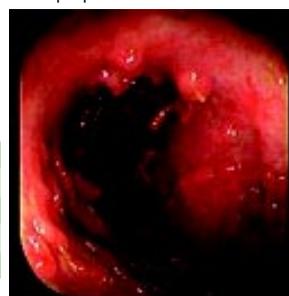


Tabla 1. Extensión de la enfermedad.

Pancolitis	13
Extensa	6
Izquierda	2
Proctosigmoiditis	6
No clasificada	12*

* Pacientes operados en otro servicio.

Colectomía subtotal e ileostomía terminal

Este procedimiento se realizó sólo en un paciente de 56 años, admitido en urgencias por un cuadro de dolor abdominal, con diagnóstico de CUCI 2 años antes de su ingreso; el paciente había suspendido su tratamiento médico por sentir mejoría. En la evaluación inicial se hallaba con dolor abdominal generalizado y signos francos de irritación peritoneal, taquicárdico, hipertérmico, su biometría hemática indicaba leucocitosis de 23 000 y las radiografías de abdomen mostraban dilatación importante del colon y presencia de aire libre subdiafragmático. El paciente se sometió a cirugía de urgencia con diagnóstico de colon tóxico, se le realizó colectomía subtotal e ileostomía terminal, el colon se hallaba dilatado, con zonas de isquemia y microperforaciones. El tiempo quirúrgico fue de 3 horas, con hemorragia intraoperatoria calculada en 500 cc. El paciente fue admitido en la unidad de terapia intensiva y falleció al tercer día de la cirugía por choque séptico.

Proctocolectomía interesfinteriana e ileostomía terminal

Este procedimiento se realizó en 10 pacientes, con edades de 39 a 65 años, media de 42.6; se determinó realizar ileostomía terminal debido a que los pacientes no contaban con criterios para reconstrucción ileoanal (integridad neuromuscular del complejo esfinteriano). El tiempo quirúrgico promedio en este grupo fue de 4 horas y 25 minutos, con hemorragia intraoperatoria de 650 cc en promedio. En este grupo no se presentó mortalidad operatoria, uno de los pacientes presentó como complicación mediata candidiasis sistémica, que se manejó con anfotericina B, y otro, un cuadro de íleo posquirúrgico prolongado que se resolvió con manejo médico. No hubo complicaciones a largo plazo.

Proctectomía interesfinteriana e ileostomía

Seis pacientes fueron sometidos a este procedimiento debido a que habían sido tratados con colectomía subtotal con persis-

tencia de remanente rectal, el cual se había reactivado. La edad promedio de los pacientes fue de 51.6 años, también presentaron contraindicación para reconstrucción ileoanal. El tiempo quirúrgico fue en promedio de 5 horas y la hemorragia calculada de 350 cc en promedio, no se registró mortalidad operatoria; como complicaciones asociadas al procedimiento un paciente presentó un cuadro de flebitis que se manejó con medidas locales y médicamente. El tiempo de seguimiento en este grupo es de 9 meses a 6 años. No se presentaron complicaciones a largo plazo.

Anastomosis ileorrectal

Este procedimiento se realizó en 3 pacientes, dos de los cuales habían sido sometidos a colectomía subtotal y habían permanecido sin actividad en el remanente rectal por más de 4 años y deseaban tener integridad gastrointestinal, el otro paciente, que no había tenido descendencia, sin actividad rectal, prefirió este procedimiento. La edad promedio fue de 50 años, el tiempo quirúrgico fue de 3.1 horas y hemorragia transoperatoria de 393 cc en promedio. No se registraron complicaciones ni mortalidad quirúrgica en este grupo, el seguimiento es de 5 a 8 años. Los pacientes continúan en control en la consulta en la cual se les realiza rectosigmoidoscopia para evaluar el remanente rectal, todos los pacientes continúan con tratamiento médico (supositorios rectales de mesalazina).

Reservorio ileoanal

En nuestro servicio se realiza reservorio ileoanal en "J" (figura 3) con los siguientes criterios de selección: pacientes menores de 60 años, con integridad neuromuscular del esfínter anal comprobado mediante US endoanal y electromiografía, sin cáncer de recto, siempre en cirugía electiva; contraindicaciones relativas: pacientes obesos y de elevada estatura.

Figura 3. Realización de reservorio ileal.



Previamente a la cirugía se debe verificar que se cuenta con el material quirúrgico necesario (equipos de sutura mecánica, instrumental para cirugía pelviana, etc.); pierneras con medias de compresión neumática intermitente; preparación colónica adecuada; la mayoría de los pacientes requieren una dosis de esteroides de estrés debido a que por lo general se encuentran recibiendo tratamiento médico con esteroides; el abordaje debe ser por la línea media, para mejor exposición, y al término de la cirugía recomendamos dejar una ileostomía en asa de protección. Tuvimos 7 pacientes masculinos (36.8%) y 12 femeninos (63.2%).

Proctocolectomía total y reservorio ileoanal

Se realizó en 13 pacientes. Todos los pacientes sometidos a reconstrucción por medio de reservorio ileoanal fueron estudiados con US endoanal y electromiografía, los pacientes que no presentaron integridad del complejo esfinteriano se excluyeron para este tipo de reconstrucción. En este grupo la edad varió de 28 a 49 años, media de 39.6. El tiempo quirúrgico varió de 4 a 7 h con promedio de 5.7. La hemorragia intraoperatoria se calculó de 600 a 1 200 cc (media de 758 cc). El seguimiento fue durante la consulta externa, de 7 meses a 8 años, y se realizó cierre de

ileostomía a las 6 a 8 semanas, se realizó estudio contrastado del reservorio previo al cierre para evaluar su integridad (figura 4). Los pacientes informaron 4 a 6 defecaciones al día y 1 a 2 nocturnas, todos los pacientes refirieron satisfacción con el procedimiento de acuerdo con la escala de calidad de vida de Karnofsky, la cual se aplicó a los 6 meses del procedimiento (9 pacientes refirieron 90 puntos y 4 pacientes, 80) (tabla 2) y ningún paciente suspendió su tratamiento médico, excepto uno al que posteriormente, en el estudio histopatológico definitivo, se confirmó con enfermedad de Crohn.

Figura 4. Estudio contrastado del reservorio en el que se comprueba su integridad.



Tabla 2. Escala de calidad de vida de Karnofsky.

100	Normal, sin quejas, faltan indicios de la enfermedad.
90	Capaz de llevar a cabo actividad normal, pero con signos y síntomas leves.
80	Actividad normal, con esfuerzo, unos signos y síntomas morbosos.
70	Capaz de cuidarse, pero incapaz de llevar a cabo actividad normal, o trabajo activo.
60	Requiere atención ocasional, pero satisface la mayoría de sus necesidades.
50	Necesita ayuda importante y asistencia médica frecuente.
40	Incapaz, necesita ayuda y asistencia especiales.
30	Totalmente incapaz, necesita hospitalización y tratamiento de soporte activo.
20	Gravemente enfermo, tratamiento activo necesario.
10	Moribundo irreversible.
0	Muerto.

Se presentaron complicaciones relacionadas al procedimiento en 2 pacientes (15.3%): fistula del asa eferente del reservorio a piel en 2 pacientes, los cuales se manejaron con resección del orificio fistuloso en su origen en el asa eferente, por medio de engrapadora lineal cortante, uno de ellos además con eyaculación retrógrada (14.2% de los pacientes masculinos); una paciente presentó fistula en la anastomosis baja antes del cierre de ileostomía, la cual se cerró por vía transanal, y otra presentó un cuadro de oclusión intestinal que no se resolvió con manejo conservador y ameritó laparotomía con liberación de adherencias. Como complicación a largo plazo, en este grupo uno de los pacientes presentó *pouchitis* que respondió al manejo con metronidazol 500 mg cada 8 h (7.6%).

Proctectomía y reservorio ileoanal

Este procedimiento se realizó en 6 pacientes que habían sido sometidos a cirugía incompleta con presencia del remanente rectal, sin embargo cumplían criterios para reconstrucción ileoanal. La edad en este grupo varió de 29 a 48 años con media de 37. El tiempo quirúrgico fue de 4 a 6 h, con hemorragia transoperatoria de 500 a 1 050 cc (media de 640 cc). No hubo mortalidad operatoria, las complicaciones (eventración) en este grupo se registraron en un paciente (16.6%). El seguimiento fue de 8 meses a 7.5 años, a los pacientes se les realizó cierre de ileostomía de protección en un tiempo de 6 a 8 semanas y las características de las evacuaciones fueron similares a las del grupo previo. A estos pacientes también se les realizó a los 6 meses la encuesta de calidad de vida, refirieron satisfacción (4 pacientes, 90 puntos, y 2 pacientes, 80). Todos suspendieron la ingesta de medicamentos.

En el grupo de los pacientes sometidos a reconstrucción con reservorio ileoanal (proctectomía complementaria y proctocolectomía total) en el estudio histopatológico definitivo de la pieza quirúrgica se informaron 2 pacientes con colitis indeterminada y 2 pacientes con enfermedad de Crohn, los cuales habían sido diagnosticados previamente como CUCI; un paciente con enfermedad de Crohn presentó fistulización recurrente del reservorio, por lo que tuvo que ser resecado (5.2%); el otro paciente se encuentra actualmente asintomático pero continúa su tratamiento médico con mesalazina, los 2 pacientes con colitis indeterminada por el momento permanecen asintomáticos.

Discusión

Entre los años 640 a.C. y 170 d.C., Hipócrates, Aretius de Capadocia y Sorano de Efeso, entre otros, mencionaron un tipo de diarrea crónica asociada a hemorragia y úlceras del intestino que parecían diferentes de otros tipos de diarrea y podían clasificarse como colitis ulcerativa.¹

Wilks y Moxon, en 1875, fueron los primeros en definir la colitis ulcerativa como entidad patológica específica.² En 1862, Haberson describió los clásicos pseudopólipos de la colitis ulcerativa.³ Hasta el siglo XIX no se estableció el posible papel de la cirugía para tratamiento de la CUCI, cuando Mayo y Robson, en 1893, realizaron una colostomía en una mujer con colitis ulcerativa, a través de la cual el colon inflamado podía ser irrigado.⁴

Hasta antes de la Segunda Guerra Mundial muchos cirujanos habían adoptado la apendicectomía como método de elección para el tratamiento quirúrgico de la CUCI, Brown describió las ventajas de la ileostomía y apoyó el concepto de derivación del contenido fecal como forma de tratamiento.⁵

Brian Brooke realizó una proctocolectomía con ileostomía en una etapa, la cual permaneció como estándar quirúrgico por muchos años.⁶ Stanley Aylett encabezó la propuesta de realizar anastomosis ileorrectal.⁷ Nils Kock revolucionó el concepto de continencia creada quirúrgicamente con su ileostomía continente y estableció la vía para el reservorio ileoanal.⁸

El desarrollo de anastomosis ileoanal debe ser acreditado a Ravitch y Sabiston, quienes en 1947 la realizaron en dos pacientes con CUCI. Champeau, en 1950, realizó el primer reservorio en "J". Parks, Nicholls y Belliveau, en 1978, informaron su experiencia con el reservorio en "S", iniciando la era moderna en el tratamiento quirúrgico de la CUCI.⁹ El reservorio ileoanal se considera actualmente como el *gold standard* en el tratamiento quirúrgico de la CUCI por la mejor calidad de vida que se obtiene con la conservación de los esfínteres,¹⁰⁻¹² el reservorio elaborado con ramas de 15 a 20 cm es el ideal.¹³ Recomendamos realizar ileostomía temporal en asa de protección para disminuir el riesgo de posibles complicaciones como fuga anastomótica, sepsis pelviana y peritonitis; algunos autores recomiendan cirugía en un solo tiempo sin estoma de protección, sin embargo esto se asocia con riesgo elevado de mortalidad.¹⁴ No hay ventaja funcional en la realización del reservorio ileoanal con la técnica de doble engrapado y la realizada manualmente,^{15,16} sin embargo sí hay diferencia en cuanto al tiempo quirúrgico. Los pacientes con anastomosis bajas con porciones distales cortas en el conducto anal tienen mejor resultado funcional.¹⁷ En

nuestro servicio no se realizaron reservorios en pacientes mayores de 60 años. Bauer, en su estudio, encontró que no había diferencia en cuanto a complicaciones y resultados funcionales en pacientes mayores de 50 años al compararlos con pacientes jóvenes.¹⁸

La principal complicación de la proctocolectomía restauradora es la *pouchitis*, que se produce entre 20% y 30% de los casos, la mayoría responde al tratamiento con metronidazol.¹¹ Se recomienda precaución al realizar proctocolectomía restauradora en pacientes con diagnóstico de colitis indeterminada debido a un número significativo de complicaciones relacionadas con el reservorio, y al descubrimiento posterior de enfermedad de Crohn subyacente.^{19,20} En nuestro estudio, en 4 pacientes que habían sido diagnosticados previamente con CUCI, el criterio cambió al revisar la pieza quirúrgica.

En nuestro servicio recomendamos realizar colectomía subtotal sólo en casos de urgencia, como en el colon tóxico, ya que éste presenta una alta tasa de mortalidad (aproximadamente 30%), la cual se incrementa con la realización de procedimientos mayores.²¹ En nuestro informe previo²² y en el estudio actual no encontramos diferencias en cuanto a tiempo quirúrgico o a hemorragia intraoperatoria entre los pacientes que se sometieron a cirugía –en un tiempo que varió de 4 a 7 h, con 758 cc de hemorragia– con los sometidos a cirugía complementaria –4.43 h, con 600 cc de hemorragia–, sin embargo, si tomamos en cuenta el tiempo quirúrgico y la hemorragia del primer procedimiento sí parecen existir diferencias, por lo que recomendamos que el tratamiento quirúrgico de la CUCI sea electivo y en un solo tiempo, para evitar someter al paciente a un doble riesgo quirúrgico-anestésico, así como por la imposibilidad de reconstrucción posterior debida a adherencias y la imposibilidad para llevar el reservorio hasta el hueso pelviano. La mayoría de nuestros pacientes expresaron satisfacción con el tratamiento quirúrgico, con una calidad de vida adecuada. No tuvimos mortalidad asociada a la reconstrucción con reservorio ileoanal, sólo se perdió un reservorio por hallazgo subsecuente de enfermedad de Crohn y las complicaciones pueden ser manejadas sin riesgo elevado.

Luna y col. realizaron reservorio ileoanal en 11 pacientes, las indicaciones fueron: poliposis adenomatosa familiar (PAF), en 4; PAF y cáncer colorrectal, en 3; cáncer colorrectal metacrónico, en 3, y CUCI más cáncer de colon derecho, en 1; con resultados similares en cuanto a tiempo quirúrgico (336 min. promedio) y a hemorragia intraoperatoria (600 ml), no se registró mortalidad posoperatoria. Con eyaculación retrógrada en 2 pacientes (25% de los hombres) e impotencia en 1 (12.5% de los hombres).²³ Nuestra opinión es no realizar reservorio ileoanal en pacientes con cáncer de recto debido a que en caso de recurrencia local se deberá aplicar radioterapia lo que ocasionaría morbilidad en el reservorio por enteritis posradiación.

Conclusiones

La colitis ulcerativa tiene indicaciones quirúrgicas específicas y es recomendable una consulta quirúrgica temprana, lo que mejora los resultados y el pronóstico para el paciente. El reservorio ileoanal es actualmente el *gold standard* del tratamiento quirúrgico para CUCI, ya que al realizar cirugía conservadora de esfínteres se erradica la enfermedad y se recobra la salud, lo que mejora la calidad de vida; además se impide el desarrollo de manifestaciones extracolónicas (colangitis esclerosante, espondilitis anquilosante, eritema nodoso, pioderma gangrenoso y uveítis) y se evita el desarrollo de neoplasias colorrectales, debe realizarse siempre en forma electiva. La colectomía subtotal sólo debe reservarse para casos que requieran cirugía de urgencia, como megacolon tóxico.



Relación entre infecciones hospitalarias posquirúrgicas y mortalidad a largo plazo

Universidad de Jaén, Jaén, España



Artículo breve escrito por el autor para la edición en papel. El artículo amplio se publica en SIIC En Internet: www.siiisalud.com/dato/dat040/04921000a.htm



Miguel Delgado Rodríguez, Columnista Experto de SIIC
Catedrático de Medicina Preventiva y Salud Pública, Universidad de Jaén, Jaén, España

Página del autor: www.siiisalud.com/dato/dat040/04921000a.htm

Abstract

Scarce information is available regarding the relationship between long-term mortality and nosocomial infection in surgical patients. A prospective study on 2 866 patients admitted to a service of general surgery and followed-up during a median 6.2-year period post-discharge has been carried out (16 004 person-years of follow-up). Information on underlying conditions, including severity of illness, and healthcare-related variables was collected. The relative rates of death and its 95% confidence interval (CI) were estimated using person-years as the denominator. Multiple-risk factor adjusted for relative rates (RR) were obtained by Cox regression analysis. 383 patients died during follow-up after hospital discharge (death rate: 0.024/year). Follow-up was complete in 99.2% of the cohort. After adjusting for the main predictors of mortality, we found an effect modification by the presence of chronic disease ($p = 0.01$ for the product-term between hospital infection and the diagnosis of chronic diseases). Among patients without any chronic disease during their hospitalization, to acquire a nosocomial infection was significantly related to higher long-term mortality (RR = 1.79, 95% CI 1.14-2.81). In these patients, the relative rate for surgical wound infection was 1.49 (95% CI 0.93-2.39). Among patients with chronic diseases (cancer, coronary heart disease or diabetes) no association between hospital infection and long-term mortality was found. Patients without chronic disease developing nosocomial infection have an increased risk of long-term mortality.

Resumen

Hay escasez de trabajos sobre las consecuencias de infecciones hospitalarias a largo plazo. El presente trabajo es un estudio prospectivo de 2 866 pacientes ingresados en un Servicio de Cirugía General que fueron seguidos durante un tiempo medio de 6.2 años tras el alta (16 004 personas/año de seguimiento). Se recogió información a cerca de la presencia de enfermedades subyacentes, incluyendo la gravedad de la enfermedad y variables relacionadas con la asistencia sanitaria. Se estimaron las tasas relativas de muerte utilizando como denominador las personas/año con el intervalo de confianza (IC) del 95%. En el análisis estadístico se calculó el riesgo relativo (RR) ajustado mediante la regresión de Cox. Durante el seguimiento tuvieron lugar 383 muertes. El seguimiento se completó en el 99.2% de la cohorte. No se observaron diferencias importantes entre las características demográficas de los pacientes seguidos y de los perdidos durante el seguimiento. En los pacientes sin enfermedad crónica subyacente, la infección hospitalaria mostró una relación estadísticamente significativa con mayor mortalidad a largo plazo (RR ajustado = 1.79, IC 95% = 1.14-2.81). En estos pacientes la infección de la herida quirúrgica mostró un riesgo relativo de mortalidad de 2.33 (IC 95% = 1.04-3.72) en el análisis crudo y de 1.49 (IC 95% = 0.93-2.39) en el ajustado. En los pacientes con enfermedad crónica subyacente no se encontró relación entre la infección quirúrgica y la mortalidad a largo plazo. En conclusión, los pacientes quirúrgicos sin enfermedad crónica que desarrollaron infección adquirida en el hospital tuvieron un riesgo incrementado de mortalidad a largo plazo.

Introducción

Las infecciones adquiridas en el hospital contribuyen significativamente a la morbilidad y a la mortalidad de los pacientes, así como al incremento del costo de hospitalización. En los Estados Unidos se estimó una tasa del 3.6% de muertes intrahospitalarias debidas a infecciones adquiridas en el hospital, lo que supone 80 000 muertes anuales.¹ Esto coloca las infecciones adquiridas en el hospital a la cabeza de las diez causas principales de muertes producidas en el hospital.^{2,3}

Los estudios dirigidos a la investigación de la mortalidad atribuible a infecciones hospitalarias generalmente han seguido a los pacientes durante un corto período de tiempo⁴ y gran parte de ellos sólo durante la estancia en el hospital.⁵ La razón para esta práctica habitual es que gran parte de la mortalidad directamente atribuible a infecciones hospitalarias tienen lugar mientras los pacientes están ingresados en el hospital o durante poco tiempo después. Por lo tanto no se considera verosímil que una infección que ha curado pueda causar la muerte varios años después. Sin embargo, el pade-

cimiento de una infección hospitalaria puede llegar a ser un marcador independiente de alto riesgo de muerte, incluso varios años después. Por otra parte, entre las consecuencias a largo plazo de la infección adquirida en el hospital, ésta puede jugar un papel relevante en la muerte prematura. Los efectos adversos a largo plazo tras el alta, asociados con la infección adquirida en el hospital rara vez han sido evaluados, pero estudios anteriores encontraron un incremento de la mortalidad en el seguimiento de un pequeño número de pacientes quirúrgicos.⁶

Se realizó un estudio prospectivo basado en el seguimiento de la supervivencia de pacientes quirúrgicos tras el alta. Se comparó la mortalidad tras el alta de los pacientes que tuvieron infección intrahospitalaria con los que no la tuvieron y se estimó el riesgo relativo (RR) de la mortalidad a largo plazo asociada con la infección adquirida en el hospital.

Métodos

El estudio se realizó en el Servicio de Cirugía General del Hospital Ciudad de Jaén, perteneciente al Servicio Andaluz de Salud. La población de referencia es de 650 000 habitantes, que representa la provincia de Jaén. Los participantes en la cohorte fueron seleccionados entre los pacientes ingresados en el Servicio de Cirugía General desde el 1 de noviembre de 1992 hasta el 30 de junio de 1994 y desde el 1 de diciembre de 1995 hasta el 31 de enero de 1997. Los pacientes ingresados para observación y los transferidos desde otros servicios o los ingresados con estancia inferior a un día fueron excluidos. Se reclutaron 2 973, de los que 84 fallecieron durante la estancia en el hospital: 2 889 fueron seguidos tras el alta.

Participaron en la investigación: Antonio Cosano Alvarez, Dr. en Medicina; Marcelino Medina Cuadros, Dr. en Medicina; José Martín Moreno Montesinos, Lic. en Medicina; Gabriel Martínez Gallego, Dr. en Medicina; Antonio Gómez Ortega, Dr. en Medicina, Hospital Ciudad de Jaén; Marcial Mariscal Ortiz, Dr. en Medicina; Silvia Palma Pérez, Lic. en Farmacia, Universidad de Jaén, Jaén, España.

Recepción: 20/4/2004 - Aprobación: 24/11/2004

Enviar correspondencia a: Dr. Miguel Delgado Rodríguez. Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública, Edificio B-3, Universidad de Jaén, 23071-Jaén, España.

La recolección de datos se publicó con anterioridad,⁷ y se describe brevemente a continuación. Se realizó una entrevista a cada paciente dentro de las primeras 24 horas tras el ingreso, en los pacientes ingresados de urgencia y en la consulta ambulatoria preoperatoria en los pacientes de cirugía no urgente. Se obtuvo información sobre el consumo de tabaco y alcohol, los pacientes fueron medidos y pesados, se les extrajo una muestra de sangre para medir colesterol total y sus fracciones, triglicéridos, albúmina sérica y proteínas totales, creatinina sérica y glucemia. Se tomaron datos sobre todas las enfermedades que padecía cada paciente (cáncer, insuficiencia renal, hepática, diabetes, etc.). El riesgo preoperatorio se valoró mediante la escala ASA (*American Society of Anesthesiologists*).

La información sobre los procedimientos diagnósticos y terapéuticos se recolectó durante la estancia hospitalaria (incluidas las fechas de comienzo y finalización). Se recopiló información acerca de variables asociadas con la cirugía (cirujano, tipo de herida quirúrgica, duración de la intervención). Se utilizaron los índices SENIC (*Study on the Efficacy of Nosocomial Infection Control*) y NNIS (*National Nosocomial Infections Surveillance*) para calcular el riesgo intrínseco de cada paciente.^{8,9}

Los pacientes con infección hospitalaria fueron identificados de forma prospectiva. Todos los pacientes fueron visitados a diario para obtener cualquier dato que se estimase pertinente. Los datos se recolectaron de manera estandarizada. La infección hospitalaria se diagnosticó de acuerdo con los criterios de los CDC (*Centers for Diseases Control and Prevention*).¹⁰ En el presente estudio, el seguimiento se extendió 30 días tras el alta para detectar infección hospitalaria desarrollada clínicamente en el domicilio del paciente. El seguimiento tras el alta se realizó mediante la revisión de todos los partes de los servicios de urgencia y mediante la consulta con otros cirujanos del servicio.¹¹

En España no existe ningún procedimiento público disponible que proporcione una base de datos completa del país a los investigadores para llevar a cabo estudios prospectivos de mortalidad, como es el índice nacional de muerte en EE.UU. Las restricciones legales en la actualidad impiden el uso de los datos de mortalidad personales con fines de investigación. Por lo tanto, el contacto individual con los pacientes se realizó por teléfono (hasta un máximo de tres llamadas) o por carta, y en los no contactados por los procedimientos anteriores (n = 144) se consultó la base de datos de la Seguridad Social para conocer su situación vital. La media de seguimiento de los pacientes vivos fue de 6.2 años (rango intercuartil 5.7-6.8). En cinco casos los pacientes o sus familiares se negaron a participar en el estudio y otros 18 no pudieron ser recuperados (pérdidas en el seguimiento). El seguimiento se completó con 2 866 pacientes (99.2%).

La supervivencia en términos de personas/año para cada paciente se calculó tomando el tiempo transcurrido desde la fecha del alta hospitalaria hasta la fecha de la muerte, de la última visita o del contacto telefónico confirmando que el paciente se encontraba vivo. Las tasas de incidencia de muerte se calcularon por categorías específicas de potenciales factores de riesgo, incluyendo la infección hospitalaria. El cálculo de estas tasas se efectuó dividiendo el número de muertes por el número de personas/año de cada categoría. La magnitud de la asociación se valoró en términos de riesgo relativo (RR). Se realizó el análisis crudo del RR para la mortalidad. Con objeto de identificar los mejores predictores independientes de supervivencia se realizó la regresión de Cox. El nivel de significación en el análisis univariado para la inclusión en el modelo de regresión múltiple fue de 0.2. Este nivel ha sido recomendado para evitar factores de confusión residual.¹² Después del análisis univariado, para la selección de las variables candidatas se siguió la metodología determinada por Hosmer y Lemeshow (2001).¹³ Se usaron diagramas causales para identificar posibles factores de confusión y evitar ajustes innecesarios o impropios.¹⁴

Resultados

En la tabla 1 se muestra la comparación entre los pacientes atendidos y los perdidos en el seguimiento en relación con sus principales características sociodemográficas y clínicas. Las diferencias entre los pacientes seguidos y los perdidos fueron de escasa importancia y estadísticamente no significativas. La evidencia sugiere que la mayor parte de las pérdidas en el seguimiento fueron no sistemáticas, aunque sí se encontraron diferencias significativas en los niveles de albúmina sérica, que sugieren un pronóstico levemente peor en los pacientes perdidos en el seguimiento.

Tabla 1. Características de la población.

Variables	Pacientes		p
	Seguidos (n = 2866)	Perdidos (n = 23)	
Edad (media)	52.5 ± 0.3	52.1 ± 4.3	0.908 ^a
Hombres (%)	47.1	39.2	0.532 ^b
ASA (puntuación %)			0.921 ^b
1	43.7	39.1	
2	40.8	47.8	
3	17.8	13.0	
4	1.7	0.0	
NNIS (puntuación %)			0.812 ^b
0	69.7	73.9	
1	22.8	17.4	
2	4.5	8.7	
3	1.0	0.0	
Neoplasia (%)	14.7	26.1	0.137 ^b
Enfermedad coronaria (%)	3.8	4.3	0.595 ^b
Infección nosocomial (%)	16.2	17.4	0.880 ^b
IMC kg/m ² (media)	27.5 ± 0.1	27.9 ± 0.1	0.703 ^a
Albúmina sérica mg/dl (media)	44.3 ± 0.1	41.1 ± 1.6	0.015 ^a
Consumo de tabaco, paquetes/año (media)	11.9 ± 0.4	8.2 ± 3.0	0.448 ^a

ASA: *American Society of Anesthesiologist*.

NNIS: *National Nosocomial Infections Surveillance*.

IMC: índice de masa corporal.

(a) Comparación de medias mediante la prueba t.

(b) Comparación de proporciones mediante chi cuadrado.

Tabla 2. Factores de riesgo de muerte durante el seguimiento.

Variables	Personas/año en riesgo	Muertes	Tasa de mortalidad (x10 ⁻³)	Riesgo relativo (IC 95%)
Edad (años)				1 (ref.)
10-50	6 615	35	5.3	
51-59	3 070	47	15.3	2.89 (1.83-4.62)
60-69	3 872	114	29.4	5.56 (3.78-8.48)
70-79	2 061	128	62.1	11.74 (8.02-17.58)
80-95	386	59	152.8	28.89 (18.70-45.32)
Sexo				1 (ref.)
Mujer	8 549	170	19.9	
Varón	7 454	213	28.6	1.44 (1.17-1.77)
Consumo de tabaco (paquetes/año)				1 (ref.)
0	10 631	231	21.7	
1-15	1 218	8	6.6	0.30 (0.13-0.61)
16-30	1 724	33	19.1	0.88 (0.59-1.27)
31-50	1 232	39	31.7	1.46 (1.01-2.05)
>50	1 198	72	60.1	2.77 (2.09-3.62)
Creatinina sérica (mg/dl)				1 (ref.)
<1,1	13 309	259	19.5	
1,1-1,3	2 120	78	36.8	1.89 (1.45-2.48)
>1,3	510	44	86.3	4.43 (3.14-6.12)
Cardiopatía isquémica				1 (ref.)
No	15 504	341	22.0	
Sí	500	42	84.0	3.82 (2.70-5.27)
Neoplasia				1 (ref.)
No	14 237	194	13.6	
Sí	1 767	189	106.9	7.85 (6.39-9.64)
EPOC				1 (ref.)
No	15 248	344	22.6	
Sí	756	39	51.6	2.29 (1.60-3.19)
Diabetes mellitus				1 (ref.)
No	15 174	352	23.2	
Sí	830	31	37.3	1.61 (1.08-2.33)
Hipertensión arterial				1 (ref.)
No	14 269	322	22.6	
Sí	1 734	61	35.2	1.56 (1.17-2.06)

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

to. La proporción de pacientes infectados fue muy similar entre los perdidos en el seguimiento y los que lo completaron.

Se observaron 383 muertes durante el periodo de seguimiento. Las tasas de muerte según las categorías de los principales predictores de supervivencia se muestran en la tabla 2. La edad, el sexo, el hábito de fumar (> 30 paquetes/año), los altos niveles de creatinina (> 1.1 mg/dl), y distintas enfermedades crónicas fueron predictores de mortalidad durante el periodo de seguimiento.

En el modelo ajustado de la regresión de Cox se observó una interacción (modificadora del efecto) estadísticamente significativa entre padecer una enfermedad crónica subyacente e infección hospitalaria ($p = 0.01$), es decir la asociación entre la infección hospitalaria y la mayor tasa de muerte fue dependiente de la existencia previa de enfermedad crónica. El coeficiente de la interacción fue negativo, lo que indica que la asociación entre la infección hospitalaria y la mortalidad era más baja (de hecho desapareció) si una enfermedad crónica estaba presente. Consecuentemente se dividieron las estimaciones de los modelos multivariados en dos estratos, dependiendo de la presencia o la ausencia de enfermedad crónica. Se ajustaron por separado los modelos de los enfermos que tenían enfermedad crónica subyacente de los que no la tenían (tabla 3). Entre los pacientes que no tenían enfermedad crónica subyacente se observó un riesgo mayor de muerte durante el periodo de seguimiento si éstos habían tenido una infección adquirida en el hospital durante su hospitalización previa. Las estimaciones ajustadas del RR fueron 1.77 (IC 95%: 1.16-2.70) en la exposición a cualquier clase de infección; 1.79 (IC 95%: 1.14-2.81) cuando se consideró como exposición la adquisición de una infección intrahospitalaria; 1.49 (IC 95%: 0.93-2.39) cuando se consideró la infección de herida quirúrgica; 1.48 (IC 95%: 0.87-2.50) en la infección de la herida intrahospitalaria, y 0.77 (IC 95%: 0.11-5.57) en las infecciones del tracto respiratorio bajo. Estas asociaciones fueron de una magnitud más baja cuando las determinaciones se efectuaron entre los pacientes con enfermedad crónica subyacente.

Discusión

En el presente estudio de seguimiento que incluyó 2 889 pacientes quirúrgicos se evidenció que la infección intrahospitalaria es un predictor de la mortalidad a largo plazo tras el alta hospitalaria, independientemente de los factores conocidos de mortalidad. Esta asociación sólo se presentó en pacientes sin diagnóstico previo de enfermedad crónica. Un estudio previo de 87 pacientes con una gran infección de la herida quirúrgica emparejado con 87 controles, encontró un incremento de

la mortalidad (riesgo relativo: 2.5) dentro de los primeros 6 meses tras el alta, que descendió a 1.3 durante el siguiente periodo de seguimiento (hasta 400 días).⁶ En nuestro estudio se realizó un seguimiento de mucha mayor duración.

Hay algunas limitaciones potenciales en nuestro estudio. La principal es no haber podido realizar un análisis de las causas de muerte. Los datos sobre las causas de muerte no son fiables, por no haber podido consultar la base del Registro Civil de Mortalidad (es secreto). El número de pérdidas (0.8%) es muy pequeño para que puedan introducir un sesgo en las estimaciones.

En el análisis estratificado, los resultados apoyaron fuertemente el criterio de que la asociación entre la infección adquirida en el hospital y la mortalidad a largo plazo es dependiente de la ausencia de enfermedad crónica subyacente. La explicación de este hallazgo está probablemente relacionada con el hecho de que la enfermedad crónica posiblemente represente una causa competitiva con la muerte prematura que prevalece en los pacientes con infección hospitalaria.

Parece improbable que las infecciones nosocomiales, una vez curadas, puedan causar directamente mortalidad retardada varios años después. Sin embargo, una infección puede representar un marcador útil de mal pronóstico en pacientes sin enfermedad crónica subyacente.

Nuestros resultados también pueden explicarse, al menos en parte, porque algunas secuelas y complicaciones relacionadas con las infecciones adquiridas en el hospital pueden ejercer también un efecto causal que conduce a una mortalidad más alta a largo plazo. La necesidad de atención médica subsecuente y la posibilidad de efectos yatrogénicos adicionales o las consecuencias adversas de la prolongación o persistencia de la infección pueden incluirse entre las posibilidades que conducen al mecanismo causal a largo plazo. Este criterio es consistente con otros estudios previos que informan una mortalidad significativamente más alta a corto plazo en pacientes con infección de la herida quirúrgica, aunque estas investigaciones están generalmente limitadas al incremento de la mortalidad intrahospitalaria y al alargamiento de la estadia.^{4,6,15-17}

Gran parte de los estudios que valoran la asociación entre la infección hospitalaria y la mortalidad informaron incremento de la mortalidad intrahospitalaria en pacientes con infección del tracto respiratorio (especialmente neumonía).¹⁸⁻²⁶ En nuestro estudio, la infección del tracto respiratorio bajo no presentó una relación estadísticamente significativa con la mortalidad, quizá debido al reducido número de pacientes con infección del tracto respiratorio bajo de nuestra cohorte ($n = 32$, 17 de ellos sin enfermedad crónica subyacente).

Solamente cinco pacientes con infección del tracto urinario y sin enfermedad crónica subyacente fallecieron. Este hallazgo es consistente con la mayor parte de estudios previos que muestran un incremento

mínimo o ausente de la mortalidad a corto plazo en pacientes con infección no complicada del tracto urinario.^{18,27-28} Aunque un estudio sí encontró mortalidad intrahospitalaria elevada.²⁹

Las infecciones adquiridas en el hospital son –en parte– evitables, las actividades de control y seguimiento organizadas reducen las tasas de infección.³⁰ Se desconoce si las infecciones adquiridas en el hospital asociadas con alto riesgo de mortalidad a largo plazo son evitables, y por lo tanto si un descenso en estas infecciones implica una reducción de la mortalidad a largo plazo.

En resumen, nuestros resultados sugieren que en pacientes quirúrgicos sin enfermedad crónica subyacente, la infección hospitalaria es un importante marcador independiente de mayor mortalidad tras el alta, incluso tras dos años de que ésta se haya producido.

Tabla 3. Efectos de la infección nosocomial en la mortalidad a largo plazo.

Personas/año	Muertes	Tasa (x10 ⁻³)	RR (IC 95%)	RR* (IC 95%)
Pacientes sin enfermedad crónica				
Cualquier clase de infección				
No 10 690	77	7.2	1 (ref.)	1 (ref.)
Sí 1 640	33	20.1	2.79 (1.80-4.24)	1.77 (1.16-2.70)
Infección intrahospitalaria				
No 11 200	83	7.4	1 (ref.)	1 (ref.)
Sí 1 130	27	23.9	3.22 (2.01-5.03)	1.79 (1.14-2.81)
Infección de la herida quirúrgica				
No 11 072	87	7.9	1 (ref.)	1 (ref.)
Sí 1 258	23	18.3	2.33 (1.04-3.72)	1.49 (0.93-2.39)
Infección de la herida intrahospitalaria				
No 11 578	92	7.9	1 (ref.)	1 (ref.)
Sí 752	18	23.9	3.01 (1.71-5.03)	1.48 (0.87-2.50)
Infección respiratoria				
No 12 228	109	8.9	1 (ref.)	1 (ref.)
Sí 102	1	9.8	1.10 (0.03-6.26)	0.77 (0.11-5.57)
Pacientes con enfermedad crónica				
Cualquier clase de infección				
No 2 915	191	65.5	1 (ref.)	1 (ref.)
Sí 759	82	108.0	1.65 (1.26-2.15)	1.15 (0.87-1.51)
Infección intrahospitalaria				
No 3 074	198	64.4	1 (ref.)	1 (ref.)
Sí 599	75	125.2	1.94 (1.47-2.55)	1.29 (0.97-1.71)
Infección de la herida quirúrgica				
No 3 100	216	69.7	1 (ref.)	1 (ref.)
Sí 574	57	99.3	1.42 (1.05-1.92)	1.02 (0.75-1.39)
Infección de la herida intrahospitalaria				
No 3 246	221	68.1	1 (ref.)	1 (ref.)
Sí 427	52	121.8	1.79 (1.30-2.43)	1.20 (0.87-1.65)
Infección respiratoria				
No 3 606	267	74.0	1 (ref.)	1 (ref.)
Sí 68	6	88.2	1.19 (0.43-2.63)	0.71 (0.29-1.74)

*Regresión de Cox ajustada por edad, albúmina sérica, HDL e índice NNIS.

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



Más información en www.siicsalud.com

Lesiones silentes de sustancia blanca cerebral en individuos con hipertensión arterial esencial

Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer, Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona, España



Artículo breve escrito por el autor para la edición en papel. El artículo amplio se publica en SIIC En Internet: www.siicsalud.com/dato/dat042/05311019.htm



Cristina Sierra, Columnista Experta de SIIC
Becaria de Investigación, Especialista Asistencial de Urgencias, Unidad de Hipertensión, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer, Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona, España
Página del autor: www.siicsalud.com/dato/dat042/05311019a.htm

Abstract

The pathogenesis and clinical significance of cerebral white matter lesions (WML) is poorly understood. Most studies have shown that age and hypertension are the most important factors related to the presence of WML. In addition, there are some evidences suggesting that susceptibility to WML is largely determined by genetic factors. The aim of the present study was to evaluate the possible association between clinical, biological and genetic factors, and the presence of WML in middle-aged, asymptomatic essential hypertensive patients. A total of 71 individuals (43 men, 28 women), aged 50-60 years, with never-treated essential hypertension and without clinical evidence of target organ damage were studied. All patients underwent a 24h-ABPM, an echocardiography, a neuropsychologic test, and a genetic study of renin-angiotensin system polymorphisms. Patients were classified into two groups according to the presence or absence of WML in brain magnetic resonance imaging. A total of 28 (39.4%) hypertensive patients showed WML in brain-resonance. Compared with hypertensives without WML, patients with WML showed significantly higher values of both office and 24h-ABPM systolic, diastolic, and pulse pressure. No differences were observed in either the nocturnal fall of blood pressure, or in blood pressure variability. The prevalence of concentric left ventricular hypertrophy was significantly higher ($p = 0.002$) in patients with WML (54%) than in hypertensives without WML (11%). Patients with WML exhibited a significantly worse performance on digit span forward, a standardized measure of attention, than hypertensives without WML. The frequency of the DD genotype of the angiotensin converting enzyme (ACE) gene in patients with WML (64%) was significantly higher ($p = 0.022$) than that observed in patients without WML (28.6%). The presence of WML in middle-aged hypertensive patients is related to the severity of blood pressure elevation, and to concentric left ventricular hypertrophy and also to mild decline in basic attention. The presence of the DD genotype of the ACE gene may be a predisposing factor for developing WML in essential hypertensive patients.

Resumen

El significado clínico y la patogénesis de las lesiones cerebrales de la sustancia blanca (LSB) no están aclarados. La mayoría de los estudios sugieren que la edad y la hipertensión arterial son los factores más importantes relacionados con la presencia de LSB. También se sugirió la existencia de factores genéticos en la susceptibilidad de desarrollar LSB. El objetivo del presente trabajo es evaluar posibles factores clínicos, biológicos y genéticos relacionados con la presencia de LSB en pacientes de mediana edad afectados por hipertensión arterial esencial. Se incluyeron 71 pacientes con hipertensión esencial de ambos sexos, de edades comprendidas entre 50 y 60 años, nunca tratados y sin evidencia de enfermedad cardiovascular. Se realizaron las siguientes exploraciones: MAPA de 24 horas, ecocardiograma, evaluación neuropsicológica y estudio de los polimorfismos genéticos del sistema renina-angiotensina mediante PCR. A todos los pacientes se les realizó resonancia magnética cerebral para valorar la presencia o ausencia de LSB. Veintiocho (39.4%) de los pacientes hipertensos mostraban LSB en la resonancia. Los pacientes con LSB tenían cifras de presión arterial (PA) sistólica, diastólica y presión de pulso, significativamente mayores que los pacientes hipertensos sin LSB, tanto en la clínica como en la MAPA. No se objetivó asociación entre el perfil circadiano y las LSB, como tampoco con la variabilidad de la PA. La presencia de hipertrofia del ventrículo izquierdo (HVI) concéntrica era significativamente mayor ($p = 0.002$) en pacientes con LSB (54%) que en hipertensos sin LSB (11%). Los pacientes con LSB mostraron una puntuación significativamente peor en la prueba de la serie de dígitos directa (medida estandarizada de la atención) que los pacientes sin lesiones. En referencia al estudio genético, se objetivó que los pacientes con LSB presentaban mayor frecuencia del genotipo DD del gen de la enzima de conversión de la angiotensina (ECA) (64% versus 28.6%; $p = 0.022$) en comparación con los pacientes sin LSB. La presencia de LSB en pacientes hipertensos de mediana edad está relacionada con la gravedad de la elevación de la PA y con la existencia de HVI concéntrica. Los pacientes hipertensos con LSB presentan un leve deterioro de la capacidad de atención. La presencia del genotipo DD del gen de la ECA podría ser un factor predisponente para el desarrollo de LSB en pacientes con hipertensión arterial.

Introducción

La etiopatogenia y el significado clínico de las lesiones cerebrales de la sustancia blanca (LSB) no están todavía completamente aclarados. La hipótesis más probable en la patogenia de estas lesiones es la mediada por un mecanismo vascular.¹ Así, en la mayoría de los estudios, la edad y la hipertensión arterial (HTA) son los factores que más se relacionan con la presencia de LSB.² La elevación de la presión arterial (PA) es capaz de inducir cambios funcionales y es-

tructurales en las arteriolas terminales que irrigan la sustancia blanca cerebral, con la consecuente producción de isquemia. Sin embargo, algunos estudios pusieron de manifiesto que los factores vasculares explican sólo una parte de la incidencia y variabilidad de las LSB, sugiriendo así la existencia de otros factores, probablemente genéticos, relacionados con el desarrollo de LSB. De esta manera, Carmelli y col.³ mostraron en un estudio realizado en gemelos de sexo masculino (74 monogotos y 71 dicigotos) que la susceptibilidad de presentar LSB estaba, en gran parte, determinada genéticamente (concordancia del 61% en gemelos monogotos y 38% en dicigotos). La importancia de la presencia de estas lesiones es que aumenta el riesgo para el desarrollo posterior de ictus⁴ y también que cuanto mayor es la extensión de la LSB el deterioro de la función cognitiva es más probable.⁵⁻⁷

Participaron en la investigación: Alejandro de la Sierra, Antonio Coca, Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona, España.

Recepción: 30/8/2004 - Aprobación: 22/11/2004

Enviar correspondencia a: Cristina Sierra. Unidad de Hipertensión. Hospital Clínic. Villarroel 170, Barcelona 08036, España.

La relación entre las LSB y los diferentes parámetros clínicos y biológicos asociados a la HTA no está suficientemente definida. En la población hipertensa, la presencia de LSB se asocia con la gravedad de las cifras de PA y la ausencia de control de la PA en hipertensos tratados, puesto en evidencia tanto en estudios transversales^{2,5,6,8} como longitudinales,⁹⁻¹¹ así como la reducción nocturna de la PA.^{12,13} Sin embargo, la mayoría de estudios realizados hasta la fecha se efectuaron en población anciana^{5,6,10,11} o en un amplio rango de edades o se incluyeron pacientes hipertensos con tratamiento antihipertensivo,^{6,12,13} factores todos ellos que podrían actuar como factores de confusión.

El presente trabajo pretende resumir y contextualizar algunos de los principales hallazgos provenientes de un estudio de evaluación de los factores relacionados con la presencia de LSB en una cohorte de pacientes de mediana edad con HTA esencial que no habían recibido tratamiento previo. Resultados parciales de alguna de dichas asociaciones se publicaron previamente en forma de originales.¹⁴⁻¹⁷

Pacientes y métodos

Se estudiaron 71 pacientes de ambos sexos (43 hombres, 28 mujeres) afectados por HTA esencial, grados I o II, nunca tratada y de edades comprendidas entre 50 y 60 años. Los pacientes fueron seleccionados de forma consecutiva de la Unidad de Hipertensión del Hospital Clínic de Barcelona en su primera visita, a la que habían sido remitidos para diagnóstico y tratamiento de HTA, si cumplían con los criterios de inclusión. Todos los pacientes tenían PA sistólica (PAS) \geq 140 mm Hg, PA diastólica (PAD) \geq 90 mm Hg o ambas, en al menos tres mediciones diferentes separadas una semana. El diagnóstico de HTA esencial se consideró si no se detectaba ninguna causa secundaria de elevación de la PA después de exploración clínica, analítica y radiológica completa. Los criterios de exclusión comprendían: diabetes mellitus tipo 2 (glucosa plasmática basal $>$ 110 mg/dl), estenosis carotídea $>$ 50% determinada por eco Doppler, ingesta enólica $>$ 30 g/día, evidencia clínica de enfermedad cerebrovascular o coronaria, insuficiencia cardíaca, fibrilación auricular, papiledema e insuficiencia renal (creatinina plasmática $>$ 1.3 mg/dl).

El estudio fue aprobado por el Comité Ético del Hospital y todos los pacientes dieron su consentimiento por escrito.

Las resonancias magnéticas (RM) cerebrales se realizaron con el aparato 1.5 Tesla Siemens Magnetom SP (Siemens AG, Erlangen, Alemania). En cada paciente se realizaron los siguientes cortes: plano axial T1 (técnica spin-eco: tiempo de repetición [TR] 608 ms, tiempo eco [TE] 14 ms), T2 (TR 2 500 ms, TE 90 ms) y densidad protón (TR 2 500 ms, TE 15 ms). Asimismo se realizaron imágenes en el plano sagital con frecuencias cortas (técnica spin-eco TR/TE 608/14 ms) y en el plano coronal (técnica spin-eco rápida TR/TE 4 600/90 ms). El grosor de los cortes radiológicos fue de 5 mm. Los datos fueron analizados por dos investigadores que desconocían los datos clínicos de los pacientes. El diagnóstico de LSB se realizó por consenso. El protocolo utilizado para la valoración y clasificación de LSB fue el mismo que el del estudio de Rotterdam.⁶ La presencia de infartos lacunares silentes no se consideró en el estudio por resultar marginal en esta cohorte de pacientes de mediana edad. Los pacientes fueron clasificados en dos grupos en función de la presencia o ausencia de LSB.

La PA clínica se determinó en tres ocasiones, tras un período de descanso de 10 minutos, con un esfigmomanómetro de mercurio. Se consideró la media de las dos últimas medidas de PA. La monitorización ambulatoria de la PA (MAPA) durante 24 horas se realizó mediante un aparato oscilométrico no invasivo (SpaceLabs 90207; SpaceLabs Inc., Redmond, Washington, EE.UU.). Las determinaciones de PA se realizaron cada 15 minutos durante todo el período de 24 horas. Dado que durante la MAPA los pacientes se hallaban hospitalizados, las actividades y horarios eran similares para todos ellos. Se evaluaron los siguientes parámetros obtenidos con la MAPA: media de 24 horas, diurna (de 8 h a 23 h) y nocturna (de 23 h a 8 h) de la PAS, PAD, presión de pulso (PP) y frecuencia cardíaca (FC). El descenso nocturno de la PA se

calculó mediante la diferencia entre la media diurna y la nocturna. La variabilidad de la PA se determinó mediante las desviaciones estándar de 24 horas de la PAS y la PAD.

Las muestras de sangre se extrajeron por la mañana, en ayunas, después de 1 hora de reposo en cama. Se utilizaron técnicas de laboratorio estándar para la determinación del perfil bioquímico de suero y orina, así como para la medida de la actividad de renina plasmática, aldosterona y noradrenalina plasmáticas. La insulinemia se determinó mediante radioinmunoensayo.

Las muestras para el análisis del ADN procedían de leucocitos de sangre periférica, según metodología previamente descrita.¹⁸ Se determinaron los siguientes polimorfismos genéticos mediante la técnica de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR): polimorfismo inserción/delección (I/D) del gen de la enzima de conversión de la angiotensina (ECA), polimorfismo M235T del gen del angiotensinógeno y polimorfismo A1166C del gen que codifica el receptor tipo 1 de la angiotensina (AT₁). En función del genotipo, los pacientes fueron clasificados como II, ID o DD para el polimorfismo del gen de la ECA, como MM, MT o TT, para el gen del angiotensinógeno, y como AA, AC o CC, para el gen del receptor tipo 1 de la angiotensina.

Se realizó ecocardiograma bidimensional en modo M con el paciente en decúbito lateral izquierdo, después de un descanso de 10 minutos. Se determinaron los siguientes parámetros de acuerdo con la Sociedad Americana de Ecocardiografía:¹⁹ diámetro telediastólico del ventrículo izquierdo (DTdVI), grosor de la pared posterior (PP) y grosor del tabique interventricular (TIV). La masa del VI (MVI) se calculó según el criterio de la convención de Penn²⁰ y se dividió por la superficie corporal para calcular el índice de masa del VI (IMVI) en gramos/m². Se diagnosticó HVI cuando el IMVI era superior a 110 g/m² en mujeres y superior a 130 g/m² en varones.²¹ El grosor relativo de la pared (GRP) se obtuvo según la fórmula estándar: $2 \times \text{PP}/\text{DTdVI}$.²² Se consideraron los siguientes patrones geométricos del VI: normal (IMVI normal y GRP $<$ 0.45), remodelado concéntrico (IMVI normal y GRP \geq 0.45), hipertrofia concéntrica (IMVI aumentado y GRP \geq 0.45) e hipertrofia excéntrica (IMVI aumentado y GRP $<$ 0.45).

El test neuropsicológico incluía una estimación del coeficiente intelectual (vocabulario y cubos de Kohs de la adaptación española de la *Wechsler Adult Intelligence Scale* [WAIS]),²³ pruebas de atención y de memoria de trabajo (series de dígitos directa e inversa del WAIS-revisado),²⁴ así como pruebas de valoración de memoria lógica y visual (revisión de Rusell de la subescala de memoria lógica y subescala de reproducción visual de la *Wechsler Memory Scale*).²⁵ Las pruebas fueron realizadas por un neuropsicólogo. También se realizaron pruebas para valorar grado de ansiedad o depresión.²⁶

La comparación de los diferentes parámetros entre pacientes hipertensos con LSB y sin LSB se realizó mediante la prueba de la *t* de Student y la prueba *U* de Mann-Whitney, para variables cuantitativas. La prueba de chi cuadrado o la prueba exacta de Fisher se utilizaron para las variables categóricas. Un análisis de regresión logística se utilizó para valorar la asociación entre la HVI y el patrón geométrico y las LSB, así como para valorar un posible efecto sinérgico entre los tres polimorfismos genéticos y la presencia de LSB. Los datos se expresan mediante su media (desviación estándar).

Resultados

En relación con la presencia y la gravedad de LSB en la RM, 43 pacientes no mostraron LSB (grado 0); 21 pacientes tenían LSB grado I (moderado) y 7 pacientes grado II (grave). Debido al pequeño número de pacientes que tenían LSB de grado II y para una mejor identificación de posibles diferencias entre pacientes con LSB y sin LSB, los pacientes hipertensos se dividieron en dos grupos en función de la presencia (28 pacientes hipertensos; 39.4%) o ausencia (43 hipertensos; 60.6%) de LSB en la RM cerebral. Las principales características demográficas no eran diferentes entre ambos grupos, tal y como se muestra en la tabla 1. Asimismo, tampoco se encontraron diferencias en relación con parámetros bioquímicos y hormonales (tabla 1).

Tabla 1. Principales características demográficas y clínicas de los hipertensos con lesiones cerebrales de sustancia blanca (LSB) y sin ellas.

	Sin LSB (n=48)	Con LSB (n=23)	P
Edad (años)	53.6 (3.4)	55.2 (4.1)	0.228
Sexo (V/M)	27/16	16/12	0.804
Índice masa corporal (kg/m ²)	28.5 (2.8)	29.4 (3.4)	0.388
Fumadores (%)	29	22	0.563
Duración HTA (meses)	18 [1-204]	49 [1-341]	0.085
Colesterol total (mg/dl)	208.0 (36.1)	202.9 (31.9)	0.558
Creatinina (mg/dl)	0.91 (0.16)	0.93 (0.20)	0.546
Microalbuminuria (mg/min)	6 [1-52]	10 [1-113]	0.226
Aldosterona (ng/dl)	12.7 (6.6)	12.8 (6.5)	0.967
Actividad renina plasmática (ng·ml-h ⁻¹)	0.30 [0.05-119]	0.1 [0.06-0.49]	0.052
Noradrenalina (pg/ml)	215.0 (120.3)	214.0 (146.1)	0.976
Insulinemia (mU/l)s	10.68 (4.59)	12.01 (4.77)	0.196

Valores expresados como media (desviación estándar) excepto duración HTA, microalbuminuria y actividad renina plasmática expresados como mediana [rango].

Presión arterial

En relación con la PA clínica, los pacientes hipertensos con LSB presentaban cifras de PAS, PAD y PP significativamente superiores a las observadas en los hipertensos sin LSB, tal y como se muestra en la figura 1. En referencia a los parámetros obtenidos mediante la MAPA de 24 h también se observaron las mismas tendencias determinadas en la clínica en relación con la PAS, la PAD y la PP (tabla 2). Con respecto al perfil circadiano y a la variabilidad de la PA no se hallaron diferencias entre pacientes hipertensos con LSB y sin LSB (tabla 2).

Estudio de los polimorfismos genéticos

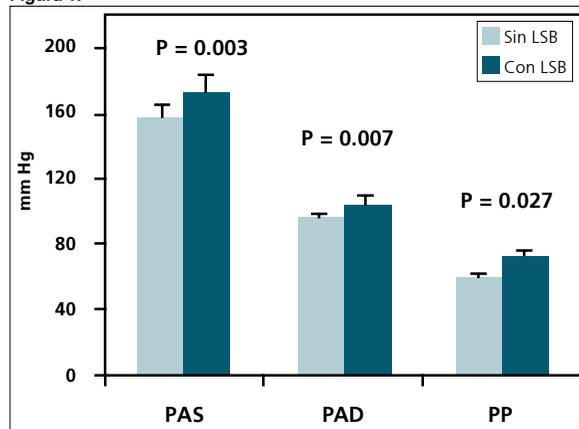
Se determinaron los polimorfismos I/D del gen de la ECA, M235T del gen del angiotensinógeno y A1166C del gen que codifica el receptor AT₁ en 60 pacientes. La distribución de los genotipos en el conjunto de pacientes, así como las frecuencias de los alelos de los tres polimorfismos se mantuvo en equilibrio de Hardy-Weinberg. La distribución de los diferentes genotipos entre pacientes con LSB y sin LSB se muestra en la figura 2. No se observaron diferencias en relación con los polimorfismos M235T del gen del angiotensinógeno y A1166C del gen que codifica el receptor AT₁. En relación con el polimorfismo I/D del gen de la ECA, los pacientes con LSB mostraron una significativa ($p = 0.022$) mayor frecuencia del genotipo DD (64%) que los pacientes sin lesiones (28.6%), y esta asociación permaneció significativa tras ajustar para los valores de PAS y PAD ($p = 0.049$). Asimismo, la proporción del alelo D en los hipertensos con LSB (74%) fue significativamente superior ($p = 0.014$) que la observada en pacientes sin lesiones (51.4%). El *odds ratio* del genotipo DD para la presencia de LSB fue de 4.44 (intervalo de confianza [IC] del 95%: 1.48-13.32).

Al analizar un posible efecto sinérgico de los tres polimorfismos del sistema renina-angiotensina y la presencia de LSB no se encontró tal asociación.

Estudio ecocardiográfico

Se completó el estudio ecocardiográfico en 62 pacientes. Los pacientes hipertensos con LSB presentaron valores significativamente superiores de PP, TIV, MVI, IMVI y GRP en comparación con los pacientes sin lesiones, tal y como se muestra en la tabla 3. La prevalencia de HVI fue significativamente superior ($p = 0.01$) entre los pacientes con LSB (88.4%) que en los pacientes sin lesiones (58.3%). El *odds ratio* de HVI para la presencia de LSB fue de 5.5 (IC 95%: 1.4-31.6). Al analizar la pauta geométrica del ventrículo izquierdo se observó que los pacientes con LSB presentaban mayor prevalencia de HVI de tipo concéntrico que los pacientes sin lesiones (54% vs. 11%; $p = 0.002$). El *odds ratio* de hipertrofia concéntrica del VI para la presencia de LSB fue 9.3 (IC 95%: 2.5-34).

Dado que los pacientes con LSB tenían PA superior a los pacientes sin LSB se realizó un análisis de regresión logística para valorar la relación entre la HVI y el patrón geométrico del VI con la presencia de LSB, ajustando para los valores de

Figura 1.**Tabla 2.** MAPA de 24h. Reducción nocturna (RN) y variabilidad de la presión arterial.

	Sin LSB	Con LSB	P*
PAS-24 h (mm Hg)	135.7 (15.1)	146.5 (14.3)	0.020
PAD-24 h (mm Hg)	88.1 (9.4)	91.5 (11.2)	0.046
FC-24 h (latidos por minuto)	72.4 (8.5)	70.4 (9.6)	0.151
PP-24 h (mm Hg)	47.6 (9.6)	54.9 (8.5)	0.005
RN de la PAS (mm Hg)	11.0 (8.1)	9.5 (9.6)	0.564
RN de la PAD (mm Hg)	9.9 (4.7)	9.8 (6.9)	0.995
DE-24 h de la PAS (mm Hg)	13.6 (3.4)	13.0 (3.0)	0.229
DE-24 h de la PAD (mm Hg)	10.7 (2.5)	10.4 (2.1)	0.270

Valores expresados como media (desviación estándar, DE). PAS: presión arterial sistólica. PAD: presión arterial diastólica. PP: presión de pulso. *Ajustado para la edad.

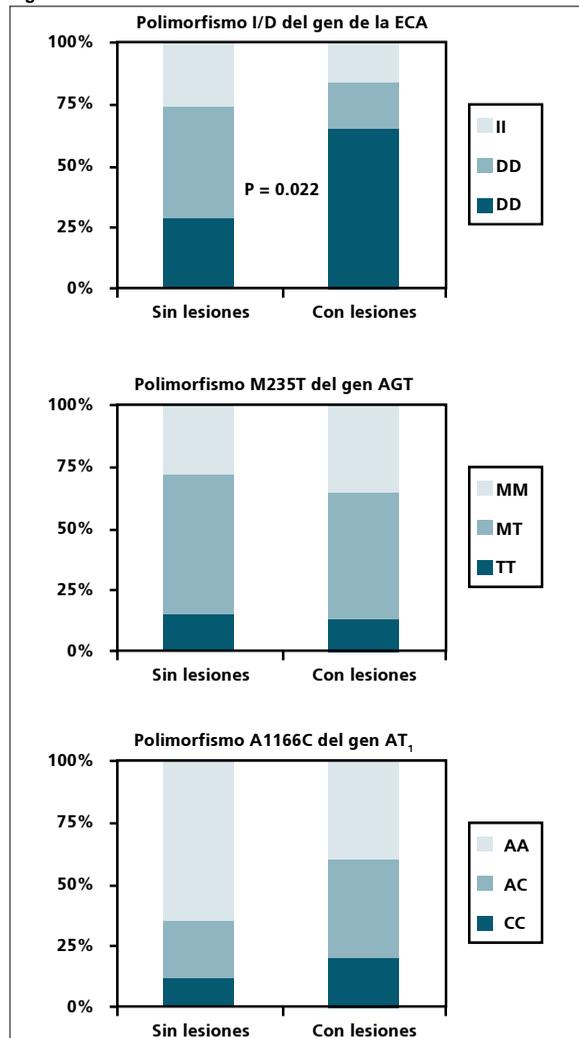
Figura 2.

Tabla 3. Diferencias en los parámetros ecocardiográficos entre hipertensos con lesiones cerebrales y sin ellas.

	Sin LSB	Con LSB	P
PP (mm)	10.47 (1.20)	11.65 (1.52)	0.001
TIV (mm)	11.25 (1.40)	12.29 (1.72)	0.012
DTdVI (mm)	50.86 (4.99)	50.66 (5.52)	0.885
GRP (mm)	0.41 (0.06)	0.46 (0.09)	0.014
MVI (g)	250.3 (59.1)	289.4 (65.5)	0.013
IMVI (g/m ²)	131.4 (26.2)	148.4 (28.3)	0.012

Valores expresados como media (desviación estándar). PP: pared posterior. TIV: tabique interventricular. DTdVI: diámetro telediastólico del ventrículo izquierdo. GRP: grosor relativo de pared. MVI: masa del ventrículo izquierdo. IMVI: índice de masa del ventrículo izquierdo.

Tabla 4. Evaluación neuropsicológica en hipertensos con lesiones de sustancia blanca cerebral y sin ellas.

Parámetro	Sin LSB	Con LSB	P*
Atención			
Prueba serie dígitos directa	5.51 (0.97)	4.86 (1.14)	0.030*
Memoria de trabajo			
Prueba serie dígitos indirecta	4.12 (0.99)	4.00 (0.43)	0.444
Memoria (% retención)			
Lógica	82 (16)	82 (15)	0.994
Visual	89 (15)	83 (18)	0.218

Valores expresados como media (desviación estándar). *Ajustado para la edad.

PAS y PAD. De este modo, el *odds ratio* de HVI para la presencia de LSB perdió significación estadística 3.42 (IC 95%: 0.79-14.84). Sin embargo, el *odds ratio* de hipertrofia concéntrica permaneció estadísticamente significativa: 8.22 (IC 95%: 2.06-32.78).

Evaluación neuropsicológica

Se completó el estudio neuropsicológico en 60 pacientes. Los pacientes con LSB mostraron una puntuación significativamente peor en la prueba de las series de dígitos directa, medida estándar de la capacidad de atención, que los pacientes sin lesiones (4.86 ± 1.14 vs. 5.51 ± 0.97; p = 0.027). Esta diferencia permaneció significativa tras ajustarla por la edad (p = 0.030). No se hallaron diferencias en la memoria de trabajo ni en la memoria visual y lógica (tabla 4). No se encontraron diferencias entre ambos grupos en relación con coeficiente intelectual, nivel de educación o nivel de ansiedad/depresión.

Discusión

Los resultados del presente estudio muestran que la prevalencia de LSB en un grupo de pacientes hipertensos de mediana edad es de 39.4%. La presencia de LSB se relaciona con la gravedad de la HTA y no con el perfil circadiano ni la variabilidad de la PA. Asimismo, la existencia de estas lesiones se asocia con deterioro leve de la capacidad de atención y con mayor presencia de hipertrofia concéntrica del VI y del genotipo DD del gen que codifica la ECA.

La prevalencia de LSB en los distintos estudios realizados hasta la fecha oscila entre 5% y 55%^{5,6,8,27} Esta gran discordancia está ocasionada, probablemente, por las características de los pacientes incluidos en cada estudio, así como por el criterio utilizado para la valoración de la presencia de LSB. La mayoría de estudios incluyeron una mezcla de sujetos normotensos e hipertensos o sólo individuos de más de 65 años.^{5,6} Asimismo, en algunos estudios se consideró el diagnóstico de HTA cuando las cifras de PA eran > 160/95 mm Hg,⁶ o bien se incluían pacientes hipertensos tratados farmacológicamente,^{6,27} añadiendo así mayor confusión en relación con la posible influencia del tratamiento antihipertensivo o del control de la PA en la incidencia de LSB.

Los resultados del presente trabajo confirman lo observado en anteriores estudios con respecto a la relación entre la gravedad de las cifras de PA y la existencia de LSB.^{2,9-11} En efecto, los pacientes hipertensos con PA clínica más elevada, tanto sistólica como diastólica, muestran mayor presencia de LSB. Otra de las características que otorga más importancia a la relación entre la presencia de LSB y la gravedad

de la HTA es la confirmación de dicha relación con la MAPA. Es conocido el hecho de que la PA obtenida durante un período de 24 horas se correlaciona mejor con otros marcadores de lesión de órgano diana como la HVI o la microalbuminuria. El presente estudio enfatiza este hecho al encontrar una asociación entre las cifras de PA obtenidas por MAPA y la presencia de LSB.

Otro de los datos interesantes del estudio es la asociación entre la elevación de la presión de pulso y la presencia de LSB. Para algunos autores, la PP es un mejor predictor de riesgo cardiovascular que las propias cifras de PAS y PAD por separado y, en los últimos años, surgieron datos muy convincentes para considerar la PP como un factor de riesgo independiente para la morbimortalidad cardiovascular.²⁸ Hasta la fecha sólo un estudio había relacionado la PP en la consulta con la gravedad de las LSB en una muestra de individuos de mayor edad (55-72 años).²⁹

El perfil circadiano de la PA no se asoció con la existencia de LSB en el presente trabajo. El estudio de Shimada y col.^{12,13} sí mostró asociación entre la presencia de lesiones silentes cerebrovasculares (que incluían tanto lacunares como LSB) y el ritmo circadiano. Así, los pacientes con un perfil *non-dipper* y los *extreme-dipper* presentaban más lesiones cerebrales que los pacientes con un perfil *dipper*. Esta discordancia podría estar relacionada por las características de las muestras, como se mencionó anteriormente. En este sentido es preciso comentar que los individuos del estudio de Shimada y col.^{12,13} tenían más edad y algunos de ellos recibían tratamiento antihipertensivo. Asimismo, en el estudio de Shimada y col. las lecturas de PA durante la monitorización se realizaban cada 30 minutos. En el presente trabajo las determinaciones de la PA se efectuaban cada 15 minutos para obtener mayor número de medidas y mejor valoración del perfil circadiano.

Al igual que el perfil circadiano, la variabilidad de la PA a largo plazo no se relacionó con la presencia de LSB en el presente estudio. Goldstein y col.³⁰ mostraron asociación entre la variabilidad de la PAS, sólo durante el período diurno y la existencia de LSB. Por el contrario, el estudio de Shimada y col.,^{12,13} realizado en 73 individuos normotensos e hipertensos de edad avanzada no encontró relación entre la variabilidad de la PA y la presencia tanto de infartos lacunares como de LSB.

La prevalencia de HVI en hipertensos con LSB es superior a la observada en pacientes sin lesiones. No obstante, al realizar el ajuste estadístico, dado que los hipertensos con LSB presentan cifras de PA significativamente mayores, este dato no es independiente de los valores de la PA. Algunos estudios previos sobre la relación entre la presencia de HVI y LSB son contradictorios, ciertos estudios sí mostraron tal asociación^{5,31} y otros no.^{27,32} La heterogeneidad de los resultados también podría estar en consonancia con la heterogeneidad de las muestras en los diferentes estudios (edad avanzada,^{5,27,32} antecedentes de cardiopatía previa,⁵ tratamiento antihipertensivo concomitante^{27,31,32}) o con el método utilizado para la evaluación de la HVI. En el presente trabajo se incluyeron pacientes hipertensos que nunca habían recibido tratamiento antihipertensivo. De esta manera, se intentaba evitar la posible influencia que el tratamiento puede ejercer en la aparición tanto de LSB^{8,10} como de HVI.³³ Además se utilizó ecocardiografía, método con mayor sensibilidad, y no el electrocardiograma para la evaluación de la HVI.³⁴

Al analizar el patrón geométrico de la MVI se halló que los pacientes hipertensos con LSB muestran mayor prevalencia de hipertrofia concéntrica del VI que los pacientes sin lesiones, independientemente de las cifras de PA. Hasta la fecha se había relacionado la hipertrofia concéntrica con mayor repercusión de órgano diana a nivel renal y retiniano,^{35,36} pero no existían estudios que hubieran relacionado este tipo de hipertrofia con la presencia de LSB.

En el presente estudio observamos que la presencia de LSB está asociada con el polimorfismo I/D del gen de la ECA en pacientes hipertensos de mediana edad. De este modo, los pacientes hipertensos con LSB muestran mayor prevalencia del genotipo DD del gen de la ECA que los hipertensos sin lesiones, independientemente de las cifras de PA. Del mismo

modo, los hipertensos con lesiones presentan mayor frecuencia del alelo D que los pacientes sin lesiones. Previamente, un estudio realizado en un grupo de individuos ancianos afectados por demencia encontró asociación entre el genotipo DD del gen de la ECA y la presencia de LSB sólo en aquellos pacientes con antecedentes de ictus.³⁷

Al analizar otros polimorfismos relacionados con el sistema renina-angiotensina, como el gen M235T del angiotensinógeno o el gen A1166C del receptor tipo 1 de la angiotensina II, no hallamos ninguna relación con la presencia de LSB. Por el contrario, Schmidt y col.³⁸ sí observaron asociación entre el genotipo TT del gen del angiotensinógeno y la presencia de LSB. Es preciso destacar que en el estudio de Schmidt y col.³⁸ la muestra estaba compuesta por individuos normotensos e hipertensos de edad más avanzada (50 a 75 años) y que 37% de ellos tenían antecedentes de enfermedad cardíaca, factores que pueden influir la presencia de LSB. Por el contrario, en el estudio de Takami y col.³⁹ tampoco se demostró asociación entre el polimorfismo del gen del angiotensinógeno y la presencia de lesiones periventriculares en un grupo de individuos normotensos e hipertensos. Por lo que respecta a la asociación entre el gen A1166C del receptor tipo 1 de la angiotensina II y la presencia de LSB, en un estudio³⁹ previo se encontró que individuos de mediana edad (51 a 60 años) normotensos e hipertensos con el genotipo AC mostraban mayor grado de lesiones periventriculares que los individuos con el genotipo AA, mientras que esta asociación no existía en los individuos de mayor edad (61 a 70 años). Es preciso destacar que en este estudio no se incluyeron individuos con el genotipo CC.

Tampoco encontramos un posible efecto sinérgico entre estos tres genes y la presencia de LSB. Hasta la fecha sólo un estudio⁴⁰ detectó interacción positiva entre el genotipo TT del gen del angiotensinógeno y el genotipo DD del gen de la ECA con la presencia de ictus. Sin embargo, no se realizaron estudios que valoren la presencia o ausencia de un efecto sinérgico entre estos tres genes y las LSB.

En relación con la evaluación neuropsicológica, hemos observado que los pacientes con LSB mostraban una puntuación significativamente peor en la prueba de la serie de dígitos directa, que es una medida de la capacidad de atención. La relación entre la presencia de LSB y un deterioro de la función cognitiva es un dato ya conocido, tanto en estudios transversales como longitudinales.^{7,41} Sin embargo, el presente estudio, a diferencia de otros, se realizó en pacientes de mediana edad para intentar valorar posibles asociaciones

entre LSB y deterioro cognitivo en etapas tempranas. El presente estudio sólo encuentra diferencias en la capacidad básica de atención. Se desconoce todavía si la alteración de la capacidad de atención es una característica típica asociada con la presencia de LSB, y si es el área que primero se afecta como consecuencia de la existencia de LSB. En un estudio realizado también en pacientes hipertensos, Schmidt y col.⁴² no encontraron diferencias en las series de dígitos directa e indirecta pero sí en pruebas que valoraban concentración y velocidad de procesamiento mental. Al igual que en el presente estudio, Schmidt y col. tampoco encontraron diferencias en las pruebas de memoria. Las diferencias entre los estudios podrían ser explicadas por las distintas características de las muestras: la población hipertensa de Schmidt y col. era mayor y el 50% estaba en tratamiento antihipertensivo. Van Swieten y col.⁴³ encontraron en ancianos hipertensos con LSB (n = 10) peores puntuaciones en las pruebas de concentración, procesamiento y de memoria visual que en ancianos hipertensos sin LSB (n = 24) y no hallaron diferencias en las series de dígitos. En ese estudio, algunos pacientes tenían antecedentes de enfermedad cardiovascular previa y se definió la HTA con valores > 160/95 mm Hg.

A pesar de las posibles limitaciones del presente estudio, como el tamaño de la muestra o el diseño transversal, la inclusión de un grupo homogéneo de pacientes de mediana edad, asintomáticos, sin antecedentes de enfermedad cardiovascular y sin otros factores de riesgo hacen que los factores de confusión se limiten y que las relaciones halladas tengan más interés.

En conclusión, la presencia de LSB en pacientes asintomáticos de mediana edad afectados por HTA esencial se relaciona con la gravedad de la elevación de la PA, así como con deterioro cognitivo incipiente y con mayor afectación de órgano diana, en forma de HVI de tipo concéntrico. Asimismo, la aparición de LSB en la HTA esencial puede estar relacionada con determinados factores genéticos, como el genotipo DD del gen de la ECA.

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



Más información en www.siicsalud.com

Deseo recibir Salud(i)Ciencia

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

Tarjeta de Crédito Tarjeta de Crédito N° Código de seguridad

Nombre Edad Matrícula N°

Dirección profesional Teléfono

Firma del Titular

Domicilio particular Localidad

Provincia/estado CP País

Aclaración de Firma

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

Es necesario ampliar los conocimientos del médico más allá de lo científico

Entrevista exclusiva a

Alcides Greca

Profesor Titular de Clínica Médica

Institución: Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Rosario, Rosario, Argentina.

Página del autor: www.siicalud.com/dato/dat042/05304003a.htm

(especial para SIIIC © Derechos reservados)

“Para el filósofo la verdad es aquel pensamiento que resiste el análisis del razonamiento lógico, y para el científico solamente se acepta como verdadero lo que se puede demostrar a través de la experimentación. Es evidente que las condiciones experimentales así como las variables que el investigador selecciona a su arbitrio hacen que la verdad científica sea siempre provisional y transitoria y que ninguna ciencia (ni siquiera las llamadas duras como la física o la química) pueda llamarse objetiva.”

¿Cree usted que a medida que pasan los años los médicos nos acercamos un poco más a la filosofía?

Los médicos que han formado las escuelas de medicina en las últimas décadas han estado capacitados en lo técnico para dar respuesta a los padecimientos orgánicos de sus pacientes pero han tenido una pobre formación humanística. Como autodidacta, luego de unos años de profesión, el médico se acerca a la filosofía, la ética (una de sus ramas), la epistemología, la literatura, porque advierte que con lo que conoce no le alcanza para abarcar al ser humano enfermo de manera integral.

¿Por qué existe la tendencia dentro del ámbito médico a tildar de “científica” toda actividad que desarrollamos?

Pienso que la ciencia tiene mejor imagen entre los médicos que otras ramas del conocimiento y que aquello que se relaciona con aspectos emocionales o psicológicos suele ser veladamente o explícitamente desacreditado. El prefijo psi tiene para los médicos un carácter evocador de charlatanería o de pensamiento mágico. Es por ello, en mi concepto, que los médicos sentimos que nos prestigiamos hablando permanentemente de la ciencia y así se lo hacemos notar a nuestros pacientes.

¿Opina usted que el método que se utiliza para diagnosticar y tratar un paciente es rigurosamente “científico”?

En general utilizamos para el diagnóstico y para el tratamiento conocimientos surgidos de la ciencia, pero no validamos nuestros procedimientos a la manera de la ciencia cuando entramos en contacto con los enfermos. Además nos valemos en todos los casos de elementos que surgen de otros campos del saber.

Existe un dicho que afirma que la “medicina es ciencia y arte”.

¿Cree usted que habitualmente se prefiere la palabra “ciencia” porque aparenta ser más “importante” que arte?

El arte (del latín *ars*) es equivalente al *tekné* de los griegos e implica una habilidad, una capacidad del hombre de imitar a la naturaleza. El pensamiento grecolatino ha concebido tal vez como única labor verdaderamente creativa la *poiesis* (génesis) de donde deriva la palabra poesía. Es probable que los médicos demos más importancia a la ciencia simplemente porque con ella estamos más familiarizados y en todas las culturas existe la tendencia a menospreciar lo que no se conoce o lo que proviene de la cultura de otro.

El famoso “ojo clínico”, ¿tiene que ver con “lo científico”?

El “ojo clínico” es un complejo compendio de elementos que tenemos incorporados en nuestro cerebro como información (lo que Umberto Eco llama la enciclopedia cerebral) con vivencias y experiencias emocionales. Podría compararse al proceso que realiza un catador de vino al reconocer una variedad con sólo degustar unas pocas gotas de la bebida o cuando identificamos a alguien instantáneamente con sólo un golpe de vista.

¿El médico es realmente un científico?

Creo que definitivamente no lo es. Se podría ejemplificar con la respuesta que dio el Premio Nobel César Milstein a un periodista que le preguntó si él hubiera llegado al Premio Nobel de haberse quedado en la Argentina. Milstein le dijo: “Ese es un experimento que no se ha hecho y nadie puede saber el resultado de un experimento que no se ha hecho”. Así piensa un científico y no lo hace así el médico.

¿Cree usted que algunos colegas temen perder prestigio al admitir que muchas de las actividades médicas no son “científicas”?

Por lo que antes mencionamos pienso que es así. Sin embargo, a medida que el médico expande su visión epistemológica, se da cuenta de que otros libros son necesarios y de que los conocimientos adquiridos desde la ciencia, aunque imprescindibles, no son suficientes para entender íntegramente al ser humano.

¿Podría explicar la distinción que hace en su artículo, entre conocer y comprender?

El conocimiento implica un proceso intelectual de evocación de datos almacenados en nuestra “enciclopedia” para explicarlos los fenómenos que observamos en el ambiente que nos rodea. La comprensión abarca elementos emocionales. El dolor y el sufrimiento son buenos ejemplos: podemos conocer los mecanismos de la sensibilidad dolorosa pero la comprensión del ser que sufre requiere ineludiblemente considerar otros aspectos.

¿Cuál sería la principal ventaja de reconocer que los médicos no somos científicos?

Creo que la principal ventaja de tal reconocimiento es resignar en cierta medida nuestro narcisismo y nuestra omnipotencia y aceptar que nos faltan elementos para integrar al paciente y a nosotros mismos como personas, condición imprescindible para poder desarrollar una praxis médica verdaderamente terapéutica.

¿Cómo espera usted que evolucione la filosofía médica?

En mi concepto el humanismo médico está en permanente expansión y lo estará más aun en el futuro. Las nuevas currículas de Medicina como la que se puso en marcha en la Facultad de Ciencias Médicas de nuestra Universidad Nacional de Rosario consideraran seriamente todos estos aspectos y dan cabida a la filosofía, la ética (de la praxis o *yatroética* y de la investigación o *bioética*) e incluso la literatura para lograr que estos conceptos se incorporen desde la formación de grado, lo cual seguramente resultará en un médico mejor.



Información adicional en www.siicalud.com/dato/dat042/05304003a.htm

 *Artículos originales de expertos invitados que por razones de espacio no pueden publicarse. Los trabajos completos podrán consultarse libremente hasta el 31 de agosto de 2005 en la página específica de www.siic.info que se indica al pie de cada uno.*



Síndrome de ovario poliquístico como modelo clínico de exposición prenatal a andrógenos



Teresa Sir Petermann, Columnista Experta de SIIC
Institución: Laboratorio de Endocrinología y Metabolismo, Facultad de Medicina, Universidad de Chile, Santiago, Chile

Se ha propuesto que la exposición prenatal a andrógenos (EPA) durante la vida fetal en forma experimental, accidental o patológica podría producir una serie de cambios del eje reproductivo y de la homeostasis glucídica del feto femenino que se harían evidentes en su vida posnatal y semejarían aquellos descritos en el síndrome de ovario poliquístico (SOP). Si bien la EPA podría estar involucrada en el desarrollo del SOP no se ha establecido si la madre con SOP podría constituir una fuente de exceso de andrógenos para el feto. En la hiperplasia virilizante congénita, un modelo clásico de EPA, podría ser la corteza suprarrenal hiperandrogénica del propio feto el origen del exceso prenatal de andrógenos, mientras que en el SOP este origen parece más incierto. Recientemente, hemos podido establecer que las embarazadas con SOP presentan niveles androgénicos significativamente más altos que las embarazadas normales, lo que abre la posibilidad que los hijos de estas mujeres pudiesen haber estado sometidos a un ambiente esteroideal anormal durante su vida fetal, el cual podría afectar tanto al feto femenino como masculino. Futuros estudios permitirán evaluar el efecto a largo plazo de este exceso de andrógenos prenatales sobre la descendencia de madres con SOP con el fin de establecer si el SOP debería ser tratado durante el embarazo con el fin de evitar el exceso de andrógenos.

 **Artículo completo:** www.siic.info/saludiciencia/133/116.htm
Extensión aproximada: 8 páginas



Glomerulopatía colapsante



Arvydas Laurinavicius, Columnista Experto de SIIC
Institución: Vilnius University and National Centre of Pathology, Vilna, Lituania

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

 **Artículo completo:** www.siic.info/saludiciencia/133/117.htm
Extensión aproximada: 13 páginas

Estrategias de dosificación fijas y variables en los ensayos clínicos con antidepresivos



Arif Kahn, Columnista Experto de SIIC
Institución: Northwest Clinical Research Center, Bellevue, EE.UU.

El objetivo de este artículo es la evaluación de los factores del diseño de los ensayos clínicos, principalmente las estrategias de dosificación, en lo que concierne a la evolución clínica con antidepresivos, basado en publicaciones previas. Se hizo una revisión del *Summary Basis of Approval (SBA)* de la *Food and Drug Administration (FDA)*, el cual publica todos los antidepresivos aprobados en los Estados Unidos desde el 1 de enero de 1985 hasta el 31 de diciembre de 1998. Se incluyeron en este estudio 51 ensayos clínicos con antidepresivos, tomados de 9 programas de investigación sobre antidepresivos, y que consistían en 92 grupos de tratamiento. Al examinar las estrategias de dosificación (fija *versus* variable) en comparación con pacientes depresivos tratados con placebo, se observó por medio del puntaje total de HAM-D, que era más importante la reducción de los síntomas en los ensayos con dosis fijas (35.8%) que en los ensayos con dosis variables (29.3%). De cualquier forma, la magnitud en la reducción de los síntomas con antidepresivos fue casi idéntica para los ensayos clínicos con dosis fijas (42.4%) que para aquellos con dosis variables (42.6%). Y fundamentalmente, la superioridad de los antidepresivos sobre el placebo fue mayor en los ensayos clínicos con dosis variables (59.6%) que en los ensayos con dosis fijas (31.4%). Estos hallazgos sugieren que los ensayos con dosis variables son el modelo más deseable para evaluar la eficacia potencial de un nuevo antidepresivo. Se recomiendan más estudios para determinar la causa que hay detrás de este fenómeno.

 **Artículo completo:** www.siic.info/saludiciencia/133/118.htm
Extensión aproximada: 6 páginas

Deficiencia de vitamina A no Brasil

Andréa Ramalho, Columnista Experta de SIIC
Institución: Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brasil

Até os anos 80, toda a atenção que a vitamina A recebeu da área de Saúde Pública se concentrou no seu papel na visão. Na segunda metade dessa década, deu-se início a uma série de estudos epidemiológicos que sugerem que, em nível populacional, a deficiência marginal (sub-clínica) de vitamina A (DVA) também é deletéria em muitas outras etapas do metabolismo intermediário, com grande influência sobre os índices de morbidade e mortalidade infantil. Atualmente, a DVA é considerada um dos problemas de saúde pública mais importantes e de fácil prevenção. Na década de 1990 foram firmados compromissos políticos mundiais por parte dos governos, inclusive do brasileiro, para a erradicação deste problema nutricional de tão largo impacto social. Da região das Américas, o Brasil é um dos países mais afetados, acometendo principalmente as crianças. Em todas as regiões brasileiras estudadas a prevalência de estados de carência marginal mostra-se substancialmente acima dos níveis considerados aceitáveis. Com a tecnologia e recursos atualmente disponíveis, é possível alcançar as metas que foram estabelecidas para o ano 2000 e o esforço reunindo academia, governo, mídia, indústria e população, poderá permitir que o conhecimento acumulado se converta em reais benefícios para as populações afetadas.

 **Artículo completo:** www.siic.info/saludiciencia/133/119.htm
Extensión aproximada: 10 páginas

Humanização do cuidado hospitalar em oncologia



Ana Valéria Paranhos Miceli, Columnista Experta de SIIC
Instituição: Instituto Nacional de Câncer, Setor de Psicologia, Rio de Janeiro, Brasil

A maneira como o sujeito acometido pelo câncer vivencia sua doença e hospitalização depende de suas características de personalidade, do momento peculiar em que ocorreu o adoecimento, das relações que estabelece e da sua qualidade de vida. Sua família, envolvida no processo de cuidado, funciona de acordo com sua própria história e momento do seu ciclo vital, com suas próprias características estruturais e organizacionais. O indivíduo adoecido e sua família passam, ainda, a fazer parte de um outro sistema, que é o sistema hospitalar, este também com suas próprias peculiaridades e subsistemas e, como em uma espiral, todos pertencem a um sistema ainda mais amplo, que é governamental (municipal, estadual e federal) e, em última instância, à política mundial, funcionando, todos estes sistemas e subsistemas, em consonância com o contexto sócio-econômico, político e cultural no qual estão inseridos. Os pontos de encontro dos ciclos de vida de cada um dos indivíduos ou grupos com os demais propiciam uma enorme rede de relações possíveis, que tanto podem ser boas ou satisfatórias, quanto insatisfatórias ou prejudiciais. Todos nós estamos, ao longo da vida, sujeitos às influências dos diversos sistemas com os quais interagimos, sem que isto implique necessariamente em maior stress. Entretanto, em alguns momentos, como no caso de adoecimento por câncer e de hospitalização, estas influências se intensificarão e serão mais ameaçadoras, não somente pela natureza em que ocorrem como também pela sua extensão temporal. O movimento de humanização da assistência hospitalar, considerando a interseção existente entre todos os sistemas envolvidos na atenção à saúde, pretende melhorar a qualidade de assistência ao usuário e as condições de trabalho dos profissionais envolvidos.

Artículo completo: www.siic.info/saludiciencia/133/120.htm
Extensión aproximada: 20 páginas

Actitud de los pacientes y su evaluación respecto del tratamiento de fertilidad



Lone Schmidt, Columnista Experta de SIIC
Institución: The University of Copenhagen, Institute of Public Health, Department of Social Medicine, Panum Institute, Copenhagen, Dinamarca

Los objetivos de este estudio fueron analizar las expectativas acerca de los servicios en las clínicas de fertilidad e identificar los predictores de satisfacción con el tratamiento. Estudio de cohorte prospectivo, epidemiológico en 2 250 pacientes infértiles antes de comenzar tratamiento por infertilidad en Dinamarca. Los datos se basaron en cuestionarios autoadministrados. La información basal (T1) acerca de las expectativas fue recolectada inmediatamente antes de comenzar el primer ciclo de tratamiento y los datos del seguimiento respecto de la evaluación del tratamiento fueron obtenidos 12 meses después (T2). Las tasas de respuesta fueron 80.0% (T1) y 87.7% (T2). La gran mayoría de los participantes consideraron de importancia el alto nivel de información médica y la atención centrada en el paciente. Entre el 10.0% y el 20.8% de las mujeres y entre el 4.1% al 8.9% de los hombres expresaron que los servicios psicosociales profesionales eran importantes o tuvieron la intención de utilizarlos. En el seguimiento, los participantes estuvieron satisfechos tanto con los servicios médicos como con los centrados en el paciente. La satisfacción estuvo positivamente asociada con el embarazo y el parto logrados con el tratamiento y con el informe de los beneficios maritales que fueron el resultado de la experiencia de infertilidad. Sólo una minoría de los participantes percibió los servicios psicosociales profesionales como importantes, pero éstos deberían estar disponibles para aquellos pacientes a los

que la infertilidad les provoque una gran tensión. La satisfacción con la atención centrada en el paciente pareció ser mayor que en los estudios previos de otros países.

Artículo completo: www.siic.info/saludiciencia/133/121.htm
Extensión aproximada: 7 páginas



El papel trombogénico de un sistema fibrinolítico anormal



Hau C. Kwaan, Columnista Experto de SIIC
Institución: Northwestern University Feinberg School of Medicine, Division of Hematology/Oncology and Robert H. Lurie Comprehensive Cancer Center, Chicago, EE.UU.

Quando hay un desequilibrio en el sistema fibrinolítico, ya sea adquirido o hereditario, se encuentra aumentado el riesgo de sangrado o de trombosis. Este artículo describe las características de la fibrinólisis anormal que llevan a la trombosis. Los trastornos hereditarios son infrecuentes y pueden afectar la síntesis de plasminógeno, sus activadores y sus inhibidores. Estas anomalías en la síntesis de plasminógeno y el polimorfismo en el inhibidor de los activadores del plasminógeno tipo 1 (IAP-1) pueden desembocar en eventos tromboembólicos. Los trastornos adquiridos se encuentran en una variedad de enfermedades, principalmente diabetes, cáncer y enfermedades inflamatorias. Los medicamentos también pueden elevar el riesgo de trombosis a través de un aumento en la producción de los inhibidores del plasminógeno o una disminución en la producción de la proteína S. Factores trombofílicos adicionales como deficiencias de la proteína C, de la proteína S y de antitrombina; mutaciones del factor V y la protrombina, y la producción excesiva de factores de la coagulación como los factores VII y II, deben considerarse parte del desarrollo de las condiciones tromboembólicas. El manejo continúa siendo problemático al no haber terapias a largo plazo que restituyan el equilibrio del sistema fibrinolítico.

Artículo completo: www.siic.info/saludiciencia/133/122.htm
Extensión aproximada: 11 páginas

Los pacientes ancianos con síndromes coronarios agudos



Cosimo Angelo Greco, Columnista Experto de SIIC
Institución: UO Cardiologia, Ospedale Vito Fazzi, Lecce, Italia

Aunque los pacientes ancianos constituyen una población de alto riesgo, en la práctica diaria, paradójicamente, reciben terapia trombolítica y procedimientos intervencionistas con menor frecuencia que los pacientes más jóvenes. En este artículo analizamos los motivos de esta paradoja y sugerimos algunas pautas para el manejo clínico. El riesgo de sangrado con las drogas trombolíticas es el motivo principal por el cual se restringe en el anciano el tratamiento de reperfusión. La búsqueda de factores de riesgo para sangrado en cada paciente permite estratificar los pacientes en diferentes grupos o clases de riesgo. Esto puede ser de utilidad para indicar drogas trombolíticas a pacientes con riesgo de sangrado bajo y a aquellos que pueden tratarse dentro de las dos horas de iniciados los síntomas. En todos los demás debería considerarse la posibilidad de realizar una angioplastia coronaria primaria. En los pacientes añosos con angina inestable o infarto de miocardio sin elevación del ST, una estratificación del riesgo cautelosa y temprana guiará la indicación de procedimientos intervencionistas. Debe incentivarse su uso en pacientes de alto riesgo y buen estado general para que la terapia invasiva logre mejorar verdaderamente la calidad de vida de estos individuos.

Artículo completo: www.siic.info/saludiciencia/133/123.htm
Extensión aproximada: 9 páginas

Quimioterapia del cáncer colorrectal



Weijing Sun, Columnista Experto de SIIC
Institución: University of Pennsylvania Cancer Center, Filadelfia, EE.UU.

En los últimos años se han obtenido avances importantes en la quimioterapia del cáncer colorrectal (CRC), una de las neoplasias más frecuentes del tracto gastrointestinal, tanto en el tratamiento de la enfermedad metastásica como en la terapia adyuvante. Después de las casi cuatro décadas en las que el 5-fluorouracilo (5-FU) fuera el único agente quimioterapéutico disponible, el desarrollo de los agentes citotóxicos irinotecán y oxaliplatino mejoró significativamente los resultados terapéuticos y la supervivencia de los pacientes con CRC. Las fluoropirimidinas orales mostraron no sólo una eficacia comparable al 5-FU intravenoso sino también menor toxicidad general, lo que permitió obtener dichos resultados de manera menos dramática en estos pacientes. El bevacizumab, un anticuerpo monoclonal contra el receptor del factor de crecimiento epidérmico ha sido recientemente introducido para el tratamiento del CRC.

Artículo completo: www.siic.info/saludiciencia/133/124.htm
 Extensión aproximada: 19 páginas

Importancia de los vegetales que se consumen crudos en la transmisión de enfermedades



Luis A. Merino, Columnista Experto de SIIC
Institución: Instituto de Medicina Regional, Resistencia, Argentina

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

Artículo completo: www.siic.info/saludiciencia/133/125.htm
 Extensión aproximada: 23 páginas



La resaca alcohólica: es necesario continuar la investigación



Joris Cornelis Verster, Columnista Experto de SIIC
Institución: University of Utrecht, Utrecht, Países Bajos

La resaca alcohólica comprende una constelación de sensaciones desagradables como adormecimiento, náuseas y disminución de la sensación de alerta, lo cual puede resultar en un día de miseria generalizada luego de una noche de borrachera. Aunque la resaca alcohólica tiene consecuencias económicas serias en lo que respecta al ausentismo y al mal desempeño laboral, la investigación científica sobre la resaca

alcohólica es limitada. Además, los conocimientos actuales sobre las causas específicas de la resaca alcohólica son insuficientes como para idear un tratamiento adecuado. Hasta el momento, el mejor remedio para prevenir las resacas es disminuir el consumo de alcohol. Las respuestas cognitivas y psicomotoras pueden verse afectadas en forma significativa durante la resaca alcohólica. Recientemente se demostró que el funcionamiento de la memoria disminuye significativamente durante la resaca. Más precisamente, la respuesta de la memoria a largo plazo se vio disminuida significativamente, mientras que la memoria a corto plazo y la capacidad de reconocimiento no se vieron afectadas. La intensidad de la resaca se correlaciona poco con la respuesta a esta prueba. Esta observación sugiere que durante la resaca alcohólica los individuos se encuentran imposibilitados para juzgar su habilidad para llevar a cabo actividades diarias potencialmente peligrosas como conducir un automóvil, basándose en su bienestar. Por lo tanto, se necesitan más estudios experimentales para informar al público general sobre el impacto de la resaca alcohólica en actividades diarias como conducir un automóvil.

Artículo completo: www.siic.info/saludiciencia/133/126.htm
 Extensión aproximada: 7 páginas

Hallazgos de los defectos septales auriculoventriculares diagnosticados en la vida fetal



Viasta Fesslova, Columnista Experta de SIIC
Institución: Centro Cardiovascolare San Donato, Istituto Policlinico San donato, Milán, Italia

Los hallazgos y resultados de los casos con defectos septales auriculoventriculares diagnosticados en la vida fetal comunicados en un estudio previo se compararon con nuestra nueva serie de casos y con otros informes bibliográficos respecto de los resultados prenatales y posnatales de esta lesión.

Artículo completo: www.siic.info/saludiciencia/133/127.htm
 Extensión aproximada: 10 páginas

Comentarios sobre las nuevas guías 2005 de los CDC para la prevención de la transmisión de la tuberculosis



Domingo Palmero, Columnista Experto de SIIC
Institución: Hospital de Enfermedades Infecciosas F. J. Muñiz, Buenos Aires, Argentina.

En este artículo se comenta en forma comparativa el borrador de las nuevas guías de los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (Atlanta, EE.UU.) para prevenir la transmisión de la tuberculosis en relación con las publicadas en 1994. Conservando la estructura tradicional de dividir las medidas de control en administrativas, ambientales y de protección respiratoria personal se avanza en el objetivo de la eliminación de la tuberculosis para 2010, situación que en la mayoría de los países hispanoamericanos se vislumbra como mucho más lejana. Por tal motivo, en nuestros países estas nuevas normativas deben considerarse con precaución, dadas las diferentes situaciones de incidencia y evolución epidemiológica de la tuberculosis con respecto a un país con alto grado de desarrollo como EE.UU.

Artículo completo: www.siic.info/saludiciencia/133/128.htm
 Extensión aproximada: 12 páginas

 *Estudios iberoamericanos relevantes descritos por sus mismos autores. Los trabajos fueron recientemente editados por prestigiosas revistas del mundo; SIIC las difunde por publicar investigaciones de autores de la región.*

Nuevo blanco para potenciales drogas antipalúdicas

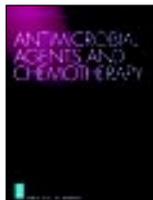
Alejandro Miguel Katzin

Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo, San Pablo, Brasil

describe para Salud(i)Ciencia su artículo editado en *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 48(7)2502-2509, 2004

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

El paludismo es la enfermedad parasitaria más importante en el mundo y afecta a más de 500 millones de personas por año. De las 4 especies de plasmodios que infectan al hombre *Plasmodium falciparum* es la que presenta los mayores índices de mortalidad y tiene capacidad de resistir los antipalúdicos utilizados corrientemente, siendo ésta una de las causas del aumento de la morbilidad y mortalidad de esta enfermedad. Para evitar la diseminación de esta parasitosis es muy importante obtener nuevas drogas.¹ Si se consigue que una o varias drogas inhiban la síntesis de productos en dos pasos de una misma vía metabólica importante para el parásito se podría evitar la aparición de resistencia.² Jomma y col.³ mostraron que el antibiótico fosmidomicina tiene efecto antipalúdico en 90% de los pacientes. Esta droga inhibe el primer paso de la vía de biosíntesis de isoprenoides. Nosotros demostramos que la biosíntesis de isoprenoides en *Plasmodium falciparum* es diferente a la de los mamíferos porque el parásito sintetiza poliisoprenoides conocidos como dolicoles que tienen 55 o 60 carbonos (los mamíferos forman dolicoles de 110 a 120 carbonos),⁴ también se demostró que el parásito sintetiza los poliisoprenoides que se unen al anillo benzoquinona de las coenzimas Q que son diferentes a los de los mamíferos.⁵ Las plantas sintetizan isoprenoides conocidos como terpenos, que tienen una estructura química semejante a los primeros productos sintetizados en la vía de poliisoprenoides.⁶ Por tener una estructura similar, los terpenos podrían mimetizar el sustrato utilizado por las enzimas que sintetizan los isoprenoides en el parásito y de esta manera interferir su biosíntesis inhibiendo la formación de los poliisoprenoides. En nuestro trabajo mostramos que cuatro terpenos: nerolidol, linalol, limoneno y farnesol, inhiben la síntesis de los dolicoles, de las cadenas isoprenicas unidas a las coenzimas Q, y el mecanismo de isoprenilación de proteínas en los estadios intraeritrocíticos del parásito. Por otro lado, el tra-



tamiento de los estadios intraeritrocíticos de *P. falciparum* con terpenos evita que éstos se diferencien y crezcan en el medio de cultivo. Este mecanismo de inhibición es específico y demostramos que los terpenos evitan la elongación de las cadenas isoprenicas para formar los poliisoprenoides.⁷

También se estudió el efecto de un terpeno modificado, el farnesiltiosalicilato de sodio (FTS). Esta droga está siendo evaluada como potencial anticancerígeno en animales, estos estudios se están llevando a cabo en otros laboratorios.⁸ Encontramos que el FTS inhibe la localización de proteínas en la membrana del parásito inhibiendo la diferenciación y el crecimiento.

De todos los terpenos evaluados, el farnesol fue el que tuvo mayor actividad inhibitoria en diferentes puntos de la vía de biosíntesis de los isoprenoides, los otros también tuvieron el mismo efecto pero con un porcentaje de inhibición menor. Esta es la primera vez que se demuestra el efecto inhibitorio de los terpenos en la vía de biosíntesis de isoprenoides. Los terpenos pueden ser potenciales drogas antipalúdicas, solos o combinados con fosmidomicina u otros antipalúdicos. Este trabajo está siendo desarrollado en nuestro laboratorio.

A M K

Información adicional en: www.siic.salud.com/dato/dat042/05407000.htm

Antimicrobial Agents and Chemotherapy

Biblioteca Biomédica SIIC: Ingreso, 2002

Indizada en: Biological Abstracts, Current Awareness in Biological Sciences, Current Contents, Index Medicus, EMBASE, Pharmaceutical Abstracts, Microbiology Abstracts, Science Citation Index, SIIC *Data Bases*, y otras. [http://www.siic.salud.com/tit/pp_distinguidas_A2.htm#Antimicrobial Agents and Chemotherapy](http://www.siic.salud.com/tit/pp_distinguidas_A2.htm#Antimicrobial%20Agents%20and%20Chemotherapy)

Rentabilidad diagnóstica del cultivo de la médula ósea y los hemocultivos en las infecciones micobacterianas

Sebastián Carranza Lira

Instituto Mexicano del Seguro Social, México DF, México

describe para Salud(i)Ciencia su artículo editado en *Clinical Microbiology and Infection* 10:734-737, 2004

Madrid, España (*especial para SIIC*):

El diagnóstico microbiológico de las infecciones diseminadas por micobacterias (IDM) suele realizarse mediante el cultivo de la médula ósea o de la sangre de los pacientes. Sin embargo, existe muy poca información sobre la rentabilidad diagnóstica de cada uno de estos dos tipos de muestras. La finalidad de este estudio fue conocer esa rentabilidad mediante el análisis de las IDM ocurridas en un hospital general durante un periodo de 12 años. Se analizaron todos los casos de sospecha de IDM acontecidos en el hospital Gregorio Marañón de Madrid durante el periodo 1990-2001, en los que se envió, al menos, una muestra de médula ósea y sangre para el diagnóstico microbiológico. Se excluyeron los casos en los que el cultivo de alguna muestra estaba contaminado, el periodo entre el envío de los dos tipos de muestras fue mayor de 10 días o existió tratamiento efectivo frente a la micobacteria aislada previo a la extracción de las muestras. Desde enero 1990 hasta febrero 1997 las muestras fueron procesadas mediante la técnica de lisis-centrifugación, mientras que durante el segundo periodo (marzo 1997 a diciembre 2001) fueron cultivadas en botellas MycoFLytic (Becton Dickinson).

Se incluyeron para el estudio 23 parejas de muestras de médula ósea-sangre pertenecientes a 23 pacientes en los que creció en, al menos una de las muestras, alguna micobacteria. Las micobacterias aisladas fueron 14 *Mycobacterium avium complex* (MAC) y 9 *M. tuberculosis complex* (MTBC). Todos los pacientes excepto 4 (todos con IDM por MTBC) fueron pacientes afectados con el VIH. Globalmente, la rentabilidad diagnóstica de las muestras de médula ósea fue del 60.9%, mientras que la de la sangre fue del 87.0% (p = NS). Sin embargo, estas diferencias aumentaron en el diagnóstico de las IDM por MAC, ya que fueron del 57.1% y 100%, respectivamente (p = 0.03). Por otra parte, la rentabilidad fue equiparable en el diagnóstico de IDM por MTBC (66.7%).



Estas rentabilidades diagnósticas se mantuvieron al desglosarlas por tipo de procesamiento (lisis-centrifugación vs. MycoFLytic). Cuando se analizaron los tiempos medianos de crecimiento de las micobacterias en cada uno de los periodos, se observó que el procesamiento mediante botellas MycoFLytic dio lugar a resultados más tempranos que utilizando la lisis-centrifugación. Además, cuando se utilizaron botellas MycoFLytic, las micobacterias crecieron casi en la mitad de tiempo en los cultivos de sangre que en los de médula ósea.

Al comparar nuestros resultados con los cuatro estudios existentes en la literatura se observó que la rentabilidad diagnóstica

de las muestras de médula ósea fue inferior en el nuestro. Esto quizá pueda deberse a que los criterios de exclusión de los estudios previos fueron más laxos, el número de muestras generalmente menor y la diferente etiología de los aislados micobacterianos. En conclusión, los cultivos de sangre representaron un procedimiento más sensible y menos invasivo que los cultivos de médula ósea para el diagnóstico de IDM causada por MAC, especialmente cuando se usó el sistema de cultivo mediante botellas MycoFLytic. Sin embargo, no hubo diferencias entre el tipo de muestras para el diagnóstico de IDM causada por MTBC.

S C L

Información adicional en: www.siic.salud.com/dato/dat042/05407001.htm

Clinical Microbiology and Infection

Biblioteca Biomédica SIIC: Ingreso, 2004

Indizada en: MEDLINE/Index Medicus, Current Contents, Science Citation Index, Research Alert, EMBASE, CAS y todas las bases de datos importantes. http://www.siic.salud.com/tit/pp_distinguidas_C2.htm#CM

Antibióticos provenientes del veneno de arácnidos

Gerardo Corzo

Instituto de Biotecnología, Cuernavaca, México

describe para Salud(i)Ciencia su artículo editado en
Biochimica et Biophysica Acta - Biomembranes, 1664:182-188, 2004

Cuernavaca, México (*especial para SIIC*):

El veneno de arácnidos produce la necrosis de tejidos celulares cuando es inyectado a sus presas.^{1,2} Algunas de las moléculas responsables de este deterioro celular tienen un carácter anfipático, es decir son solubles en ambientes polares (acuosos) o no polares (lipídicos). Las membranas celulares mantienen una barrera no polar o lipídica entre el interior de la célula y su exterior. Las moléculas anfipáticas, por sus características químicas, pueden solvatare en esta barrera lipídica formando estructuras poliméricas entre ellas, lo que resulta en la formación de poros celulares.³

Estas aberturas celulares permiten el libre paso de iones hacia el interior de la célula y viceversa. El flujo sin control de iones provoca entonces la despolarización de la membrana celular y eventualmente la muerte del tejido celular.¹

Dos moléculas con características anfipáticas fueron extraídas del veneno del alacrán *Pandinus imperator* y de la araña *Oxyopes kitabensis*.^{1,3} Las moléculas llamadas Pin2, provenientes de *P. imperator*, y Oxxi1, proveniente de *O. kitabensis* difieren en su tamaño molecular. Pin2 tiene 24 aminoácidos y Oxxi1 tiene 48 residuos.

Aunque las dos moléculas producen el mismo fin en los tejidos celulares, debido a su tamaño, Pin2 y Oxxi1 forman poros celulares mediante un mecanismo diferente. Pin2 forma polímeros antes de insertarse en la membrana celular. La formación del polímero de Pin2 depende de la concentración de esta molécula en las cercanías de la membrana lipídica. Además, dependiendo de la concentración de esta molécula formará poros de tamaño dependiente de dicha concentración. Por otro lado, Oxxi1 se inserta monoméricamente en la membrana celular y forma polímeros estables indepen-



dientemente de su concentración. El tamaño del poro formado por Oxxi es también limitado.

Moléculas anfipáticas provenientes del veneno de animales son actualmente interesantes ya que pueden actuar como antibióticos contra microorganismos patógenos.⁴ Si bien su actividad hemolítica es actualmente una desventaja, su potencia microbicida y su baja probabilidad de crear resistencia en bacterias patógenas son una ventaja para considerarse como futuros antibióticos. Aun siendo hemolíticas, estas moléculas formadoras de poros celulares tienen aplicación en el tratamiento de infecciones orales asociadas a la caries dental⁵ y en el tratamiento de infecciones

de la piel.⁶ Pin2 y Oxxi1 son un modelo de estos futuros antibióticos y nos enseñan que las propiedades químicas de cada una de ellas las hace actuar de manera diferente. Esto nos da la pauta para diseñar moléculas que actúen convenientemente a nuestro interés.

G C

Información adicional en: www.siicsalud.com/dato/dat042/05407004.htm

Biochimica et Biophysica Acta - Biomembranes

Biblioteca Biomédica SIIC: Ingreso, 2003

Indizada en: BIOSIS, Chemical Abstracts, Current Contents/Life Sciences, EMBASE, Index Chemicus, Index Medicus, Science Citation Index and SIIC Data Bases.

http://www.siicsalud.com/tit/pp_distinguidas_B.htm#BBA-Biomembranes

El consumo de frutas y verduras es beneficioso para la presión arterial

Miguel Angel Martínez González

Facultad de Medicina, Universidad de Navarra, Pamplona, España

describe para Salud(i)Ciencia su artículo editado en
British Journal of Nutrition 92(2):311-319, 2004

Pamplona, España (*especial para SIIC*):

Existen diversos factores dietéticos que influyen sobre los niveles de presión arterial. En concreto, varios trabajos muestran que un elevado consumo de frutas y verduras puede resultar beneficioso.^{1,2} Sin embargo, la mayor parte de estos estudios se realizaron en los Estados Unidos y el norte de Europa, con tradiciones culinarias muy diferentes de las existentes en los países mediterráneos.

Para estudiar la hipótesis de que el consumo de frutas y verduras es beneficioso para la presión arterial, también en el contexto de una dieta rica en grasas monoinsaturadas como la dieta mediterránea, realizamos un análisis transversal de los participantes del estudio Seguimiento Universidad de Navarra (SUN). El estudio SUN es una cohorte cuyo principal objetivo fue valorar la relación entre un patrón de dieta mediterránea y diversas enfermedades (hipertensión, obesidad, diabetes, enfermedad coronaria, etc.).³ Todos sus participantes son graduados universitarios.

El reclutamiento y seguimiento se realiza mediante cuestionarios enviados por correo. La dieta se valoró mediante un cuestionario semicuantitativo de frecuencia de consumo de alimentos, ya validado en España.⁴ La información sobre presión arterial y la presencia de hipertensión arterial se recogió mediante los cuestionarios. Esta información es suficientemente fiable y válida como para ser utilizada con fines epidemiológicos.⁵

Este estudio se realizó sobre los primeros 8 830 participantes de la cohorte. Se excluyeron aquellos individuos que ya tenían diagnóstico médico de hipertensión arterial, aquellos con enfermedad cardiovascular, diabetes o cáncer o aquellos con valores perdidos en alguna variable de interés. Esto dejó 4 393 individuos para el análisis. Entre estos individuos, un consumo elevado de frutas y verduras se asociaba con menor probabilidad de tener cifras de presión arterial en valores considerados patológicos (PAS \geq 140 o PAD \geq 90), con independencia de otros factores de riesgo para la hipertensión arterial (edad, sexo, obesidad/sobrepeso, nivel de actividad física, consumo de alcohol y de sal).

En concreto, aquellos individuos por encima del percentilo 80 en el consu-



mo tanto de frutas como verduras tenían una probabilidad (*odds*) 75% menor de padecer hipertensión arterial que aquellos por debajo del percentilo 20 en el consumo de ambos grupos de alimentos. Similares resultados se observaban cuando relacionamos el consumo de frutas y verduras con los niveles de presión arterial sistólica o diastólica.

Un hallazgo interesante es que encontramos que esta asociación era más fuerte entre aquellos individuos con menor consumo de ácidos grasos monoinsaturados (cuya fuente principal en esta población era el aceite de oliva). Por otro lado, la prevalencia de hipertensión arterial no diagnosticada entre los que tenían consumo elevado de ácidos grasos monoinsaturados era menor que en el otro grupo, y en estos sujetos no se apreciaba tan claramente que un mayor consumo de frutas y verduras redujese la prevalencia.

En conclusión, nuestros resultados muestran que el consumo de frutas y verduras es beneficioso para la presión arterial, también en lugares donde se sigue un patrón mediterráneo de dieta. Nuestros datos parecen indicar, además, que los ácidos grasos monoinsaturados, procedentes fundamentalmente del aceite de oliva, también se podrían incluir en una dieta dirigida a la prevención de la hipertensión arterial.

M A M G

Información adicional en: www.siicsalud.com/dato/dat042/05407003.htm

British Journal of Nutrition

Biblioteca Biomédica SIIC: Ingreso, 2003

Indizada en: Current Contents/Agriculture, Biology & Environmental Sciences, SciSearch, Research Alert, Current Contents/Life Sciences, Index Medicus (MEDLINE), AGRICOLA, CAB ABSTRACTS, Elsevier BIOBASE/Current Awareness in Biological Science, EMBASE/Excerpta Medica, BIOSIS Database, CINAHL Database, Chemical Abstracts Service, and SIIC Data Bases.

http://www.siicsalud.com/tit/pp_distinguidas_B.htm#British Journal of Nutrition

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

Hidrotórax hepático. Presentación de un caso y revisión de la literatura



Bernardo Frider

División Clínica Médica/Hepatología, Hospital General de Agudos Dr. Cosme Argerich, Buenos Aires, Argentina

Introducción

El hidrotórax hepático se define como la acumulación de una cantidad significativa de líquido pleural en un paciente con cirrosis sin enfermedad primaria pleural o cardíaca.¹ Es una complicación infrecuente de la enfermedad hepática avanzada, con una prevalencia aproximada del 4% al 6% de todos los pacientes con cirrosis y del 10% en pacientes con cirrosis descompensada.² Los pacientes con hidrotórax hepático en general tienen enfermedad hepática avanzada con hipertensión portal y la mayoría de ellos requieren trasplante hepático. En los últimos años se han implementado modalidades de tratamiento como la videotoracoscopia o los *shunts* portosistémicos que pueden ser de ayuda como puente al trasplante. El objetivo es relatar un caso que se presenta con hidrotórax hepático sin ascitis como la primera manifestación clínica de cirrosis, con una inusual respuesta al tratamiento farmacológico convencional y una revisión de la literatura.

Caso clínico

Mujer de 66 años admitida en internación en nuestro servicio por disnea clase funcional III. Tenía antecedentes de diabetes mellitus tipo 2, hematoma subdural traumático y alcoholismo. Durante el último año fue sometida a varias toracocentesis en otra institución, por derrame pleural derecho de etiología no aclarada. Presentaba semiología de derrame pleural en base de hemitórax derecho, edema bimalear leve y hepatomegalia de 14 cm por debajo del reborde costal. El resto del examen físico no mostraba anomalías relevantes. La radiografía de tórax evidenciaba opacidad homogénea de concavidad superior en hemitórax derecho, sugestiva de derrame pleural, confirmada por ecografía, que a la vez descartó la presencia de ascitis. La única alteración del electrocardiograma fue el desplazamiento del eje eléctrico del complejo QRS hacia -15° y el ecocardiograma con Doppler fue normal. En la tabla 1 se describen los resultados de los principales estudios bioquímicos.

Tabla 1. Estudios de laboratorio.

Parámetro	Resultado	Parámetro	Resultado
Hematocrito	42%	γ-GT	96 U/l (VN 38)
Hemoglobina	13.7 g/dl	Proteínas totales	7.3 g/dl
Leucocitos	5 500/mm ³	Albumina sérica	3.0 g/dl
VCM	101 fl	Globulina sérica	4.3 g/dl
HCM	33.5 pg/cél	PEF del plasma	Unión beta-gamma
CCHM	33.9 g/dl	Urea plasmática	0.22 g/l
Plaquetas	86 000/mm ³	Creatinina sérica	0.56 mg/dl
Bilirrubina total	2.29 mg/dl	Natremia	136.5 mmol/l
Bilirrubina directa	0.53 mg/dl	Potasemia	4.59 mmol/l
Colesterol	155 mg/dl	Proteinuria/24 h	Negativa
Triglicéridos	91 mg/dl	Conc. protrombina	66%
TGO	32 U/l	KPTT	43 s
TGP	27 U/l	RIN	1.33
FAL	425 U/l	TSH	3.31 μU/ml

Se realizó videoendoscopia digestiva alta que demostró várices esofágicas de grado II. Las determinaciones de HBsAg, anti-HBc y

anti-HVc fueron negativas. El examen fisicoquímico del líquido pleural arrojó los resultados que se incluyen en la tabla 2.

Se inició tratamiento con dieta hiposódica, espironolactona 100 mg/día y propranolol 60 mg/día, observándose una excelente respuesta clínica, puesta de manifiesto por la desaparición de la disnea y del derrame pleural en el término de cinco días.

Tabla 2. Características del líquido ascítico.

Parámetro	Resultado	Parámetro	Resultado
Aspecto	Turbio	Relación proteínas	
Color	Amarillo	Liq. pleural/plasma	0.31
Células	400/mm ³	Relación LDH	
Recuento diferencial	Mononucleares 80%	Liq. pleural/plasma	0.65
Glucosa	245 g/l	Gradiente albúmina	
Proteínas	21.7 g/l	Plasma-liq. pleural	2.1
pH	7.53	Ex. directo y cultivo	
LDH	97 U/l	gérmenes comunes	Negativos

Discusión

Se presenta un caso no frecuente de hidrotórax hepático sin ascitis como primera manifestación de descompensación hepática que responde rápidamente, en forma inusual, al tratamiento con diuréticos y dieta hiposódica.

Se define como hidrotórax hepático un derrame pleural superior a 500 ml en pacientes con cirrosis, sin enfermedad cardiopulmonar coexistente y en ausencia de otras enfermedades que puedan justificar su producción.^{1,2} Representa una manifestación de enfermedad hepática crónica descompensada, tal como lo es la ascitis, la encefalopatía hepática o la hemorragia por várices esofágicas.¹

El mecanismo de producción más aceptado es el pasaje de líquido ascítico desde el espacio peritoneal al pleural, a través de defectos diafragmáticos congénitos o adquiridos, favorecido por el gradiente de presión entre el tórax y el abdomen. Estos defectos, ubicados en la porción tendinosa del diafragma, generalmente son menores de 1 cm y permiten la acumulación de líquido en la pleura cuando su capacidad de absorción es superada.²

La presentación clínica de los pacientes con hidrotórax hepático es variable. La mayoría se presenta en pacientes con signos y síntomas de cirrosis con ascitis; otros pueden presentarse con sintomatología respiratoria predominante, y también puede desarrollarse en pacientes sin ascitis. El derrame pleural es derecho en la mayoría de los casos (85%), pero puede ser izquierdo (13%) o bilateral (2%).³ A diferencia de la ascitis, la acumulación de cantidades relativamente pequeñas de líquido pleural (menos de 1 000 ml) provoca síntomas, que varían desde la intolerancia al ejercicio, tos y malestar torácico inespecífico hasta la insuficiencia respiratoria franca.² Esta fue la forma de presentación en nuestra paciente, que mostró disnea clase funcional II, quizás exacerbada por la anemia que también tenía.

El diagnóstico debe sospecharse cuando un paciente con cirrosis se presenta con derrame pleural unilateral, generalmente derecho, en ausencia de otras causas que justifiquen su producción.¹

La toracocentesis diagnóstica de 40-50 ml es suficiente para realizar el examen fisicoquímico, la tinción de Gram y el cultivo. El líquido es un trasudado con características similares a las del líquido ascítico de la hipertensión portal, aunque los niveles de proteínas totales y de albúmina pueden ser ligeramente mayores. El gradiente de albúmina entre el suero y el líquido pleural, equivalen-

te del gradiente de albúmina suero-ascitis (GASA), es habitualmente mayor de 1.1, como en la ascitis cirrótica.⁴

Si el diagnóstico es incierto, por ejemplo en ausencia de ascitis o cuando el hidrotórax es izquierdo, puede ser útil la inyección intraperitoneal de sulfuro coloidal o albúmina humana marcados con tecnecio 99 para comprobar la migración del radioisótopo hacia la cavidad pleural. Con este método se informó una sensibilidad del 71% y una especificidad del 100%.⁵

Los pacientes con hidrotórax hepático pueden presentarse o complicarse con empiema bacteriano espontáneo (EBE), posiblemente debido a diseminación directa de la infección desde el líquido ascítico o por bacteriemia transitoria. Se sospecha cuando aparece fiebre, dolor pleurítico, encefalopatía o deterioro inexplicable de la función renal. Se define con un recuento de polimorfonucleares en líquido ascítico superior a 500 células/mm³ o bien con cultivo positivo y recuento superior a 250 células/mm³, una vez excluido el derrame pleural paraneumónico. Esta complicación se describe hasta en 13% de los pacientes con hidrotórax hepático, casi la mitad tiene lugar en ausencia de peritonitis bacteriana espontánea (PBE) y su mortalidad se aproxima al 20%.⁶ Los gérmenes más frecuentes son *Escherichia coli*, especies de *Streptococcus*, enterococo, *Klebsiella* y *Pseudomonas*. Como en la PBE, los factores de riesgo para el desarrollo de EBE son los niveles bajos de la fracción 3 del complemento o de proteínas en el líquido pleural y puntaje de Child-Pugh C.⁶

Como el hidrotórax hepático es una manifestación de hepatopatía avanzada, debe considerarse en la evaluación inicial que el paciente puede ser candidato para trasplante hepático.⁴

El tratamiento médico convencional con dieta hiposódica y diuréticos (espironolactona con furosemida o sola), con el objetivo de forzar un equilibrio negativo es efectivo, al menos transitoriamente, en 90% de los casos.⁴ En el 10% restante el hidrotórax persiste o las complicaciones del tratamiento son inaceptables y se define entonces como refractario,⁷ para el cual deben evaluarse otras opciones terapéuticas.

La toracocentesis es un procedimiento útil en la emergencia para aliviar la disnea, pero la reproducción del líquido pleural es la regla, en particular cuando la natriuresis es inferior a 10 mEq/l.¹ Se sugiere no remover más de 2 litros por vez para minimizar el riesgo de hipotensión y edema pulmonar. Entre las complicaciones del procedimiento se citan neumotórax, hemorragia, infección y laceración del hígado o del bazo. Cuando se requiere toracocentesis cada 3 semanas o menos, debe elegirse un tratamiento alternativo.

Debe evitarse la colocación de un tubo torácico como única medida, pues se asocia con variadas complicaciones, algunas de ellas serias, que incluyen enfisema subcutáneo, laceración de pulmón, hígado o bazo, hemotórax, edema pulmonar unilateral (*ex vacuo*), pérdida masiva de proteínas, de electrolitos o de ambos, infección y hemorragia.⁸

La pleurodesis con tetraciclinas o talco fracasa en, al menos, un tercio de los pacientes porque la rápida reproducción del líquido pleural impide la aposición uniforme de ambas hojas de la serosa. Además, se observa que el hidrotórax recurre dentro de los 3 meses en más del 40% de los pacientes. Las complicaciones descritas son fiebre, dolor torácico, neumotórax, empiema, neumonía e infección de la herida y la mortalidad se acerca al 40% en el mismo período.⁹

La colocación de un *shunt* portosistémico hepático transyugular (TIPS) es la opción más efectiva para el tratamiento del hidrotórax hepático refractario. Se logra una respuesta parcial o completa del 70% al 80% y la morbimortalidad asociada es significativamente menor que con el *shunt* portosistémico quirúrgico.⁷ Debe considerarse una medida transitoria en el camino hacia el trasplante hepático y se ha descrito que mejora el puntaje de Child en el 30% de los pacientes. Entre las complicaciones, se destacan la obstrucción del *shunt*, que sucede en 30% a 50% dentro de los 9 meses, y la encefalopatía hepática, que se presenta en el 25%. También se describen insuficiencia cardíaca y anemia hemolítica. La edad mayor de 60 años y la gravedad de la enfermedad hepática predicen la mortalidad luego del procedimiento, que oscila entre el 25% y el 40%.

La toracoscopía asistida por video (VAT) con reparación de defectos diafragmáticos seguida de pleurodesis ha sido informada como efectiva en el 53% de los casos,¹⁰ pero dado el reducido número de pacientes tratados hasta el presente no es posible obtener conclusiones definitivas respecto de su utilidad. Sin embargo, pese a la significativa morbilidad asociada con el procedimiento, puede considerarse una alternativa para los casos en que está contraindicada la colocación de TIPS.¹

Cuando se presenta EBE, el tratamiento consiste en iniciar sin

demora la administración de una cefalosporina de tercera generación (por ej. ceftriaxona 1 g cada 24 horas) por 7 a 10 días.¹⁵ Como se describió que la infusión de albúmina reduce la mortalidad en la PBE y pese a que no hay estudios que hayan comprobado su utilidad, también se sugirió su utilización en el contexto del EBE.¹

■ Conclusión

El hidrotórax hepático es una complicación infrecuente y tardía de la hipertensión portal cirrótica. Puede responder al tratamiento médico convencional con restricción de sal y diuréticos. No obstante, tanto el tratamiento médico como la toracocentesis evacuadora repetida, la inserción de TIPS, la VAT con reparación de defectos diafragmáticos y la pleurodesis, deben ser consideradas medidas transitorias para aliviar las manifestaciones clínicas mientras se planifica el trasplante hepático. La mortalidad tiene relación directa con la edad del paciente y su puntaje de Child.

Bibliografía

- Cárdenas A, Kelleher T, Chopra S. Review article: hepatic hydrothorax. *Alimen Pharmacol Ther* 2004; 20:271-9.
- Gur C, IlanY, Shibolet O. Hepatic hydrothorax –patophysiology, diagnosis and treatment– review of the literature. *Liver International* 2004; 24:281-4.
- Ackerman Z, Reynolds TB. Evaluation of pleural fluid in patients with cirrhosis. *J Clin Gastroenterology* 1997; 25(4):619-22.
- Gines P, Cárdenas A, Arroyo V, Rodes J. Management of cirrhosis and ascites. *N Engl J Med* 2004; 350:1646-54.
- Stewart CA, Hung GL, Ackerman Z et al. Radionuclide determination of peritoneo-pleural communication in hydrothorax. *J Nucl Med* 1991; 32:924.
- Xiol X, Castellvi JM, Guardiola J et al. Spontaneous bacterial empyema in cirrhotic patients. *Hepatology* 1996; 23:719-23.
- Gordon FD, Anastopolous HT, Crenshaw W et al. Successful treatment of symptomatic, refractory hepatic hydrothorax with transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *Hepatology* 1997; 25:1366-9.
- Runyon BA, Greenblatt M, Ming RH. Hepatic hydrothorax is a relative contraindication to chest tube insertion. *Am J Gastroenterol* 1986; 81:566-7.
- Milanez de Campos JR, Filho LO, De Campos Werebe E et al. Thoracoscopy and talc poudrage in the management of hepatic hydrothorax. *Chest* 2000; 118:13-7.
- Ferrante D, Arguedas MR, Cerfolio RJ, Collins BG, Van Leeuwen DJ. Video-assisted thoracoscopy surgery with talc pleurodesis in the management of symptomatic hepatic hydrothorax. *Am J Gastroenterol* 2002; 97:3172-5.